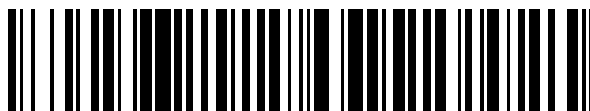


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 920**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09786755 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2326638**

54 Título: **Compuestos de diazepam y diazocano como agonistas de MC4**

30 Prioridad:

06.08.2008 US 86530 P

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

06.09.2013

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, MARK DAVID y
BARBER, CHRISTOPHER GORDON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 421 920 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de diazepam y diazocano como agonistas de MC4

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de diazepam y diazocano, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y usos de los mismos en terapia. Los compuestos anteriores actúan como agonistas del receptor de melanocortina 4 (MC4 o MCR4).

Antecedentes

10 Las melanocortinas son péptidos derivados de pro-opiomelanocortinas (POMC) que se unen a y activan los receptores acoplados a proteína G (GPCR) de la familia de los receptores de melanocortina. Las melanocortinas regulan una diversa variedad de procesos fisiológicos incluyendo función sexual y comportamiento sexual, ingesta de comida y metabolismo. Existen cinco receptores de melanocortina que se han clonado, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, MCR5 y se expresan en diversos tejidos. MCR1 se expresa específicamente en melanocitos y células de melanoma, MCR2 es el receptor de ACTH y se expresa en tejido suprarrenal, MCR3 se expresa predominantemente en el cerebro y en el sistema límbico, MCR4 se expresa ampliamente en el cerebro y la médula espinal y MCR5 se expresa en el cerebro y muchos tejidos periféricos que incluyen piel, tejido adiposo, músculo esquelético y tejido linfóide. MCR3 puede estar implicado en el control de la función sexual, ingesta de alimento y termogénesis.

20 MCR4 es un receptor de siete transmembranas acoplado a proteína G que se expresa principalmente en el hipotálamo, hipocampo y tálamo (Gantz y col. 1993 *J Biol Chem* 268: 15174–15179). El receptor está implicado en la regulación central del peso corporal: MCR4 se activa mediante hormona estimuladora de melanocitos α (MSH), que deriva de pro-opiomelanocortina y se inactiva por proteína relacionada con el gen agouti (AGRP). La α -MSH induce pérdida de peso, mientras que la expresión ectópica de proteína agouti da como resultado obesidad en los ratones agouti (Fan y col. 1993 *Nature* 385: 165–168; Lu y col. 1994 *Nature* 371: 799–802). Pruebas adicionales para el papel de MCR4 en la regulación del peso proceden de un modelo knockout en ratones (Huszar y col. 1997 *Cell* 88: 131–141) y mutaciones de haploinsuficiencia en seres humanos (Vaisse y col. 1998 *Nat Genet* 20: 113–114; Yeo y col. 1998 *Nat Genet* 20: 111–112; Hinney y col. 1999 *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1483–1486). En ratones knockout para MCR4, pudo discernirse un aumento del peso corporal a las 5 semanas de edad. A las 15 semanas de edad, las hembras mutantes homocigóticas eran, de media, dos veces más pesadas que sus compañeras de camada naturales, mientras que los machos mutantes homocigóticos eran aproximadamente el 50 % más pesados que los controles naturales. Los ratones heterocigóticos para el knockout de MCR4 mostraron un aumento de peso intermedio al visto en los compañeros de camada naturales y mutantes homocigóticos, demostrando de este modo un efecto de dosificación génica de la supresión de MCR4 en la regulación del peso corporal. La ingesta de alimento de los mutantes homocigóticos aumentó aproximadamente el 50 % en comparación con la de hermanos naturales (Huszar y col. 1997 *Cell* 88: 131–141). [De *Am. J. Hum. Genet.*, 65: 1501-1507, 1999]. Se ha demostrado que la activación de MCR4 induce erección del pene en roedores y se ha demostrado que la inactivación de MCR4 causa obesidad (recapitulado en Hadley, 1999, *Ann N Y Acad Sci.*, 885: 1-21, Wikberg y col 2000, *Pharmacol Res.*, 42 (5), 393-420).

40 Chaki y Nakazato, en *Drugs Of The Future*, 2004, 29 (10): 1065-1074, se refieren a aplicaciones terapéuticas potenciales para ligandos que actúan en el receptor de MC4. Se han presentado derivados de diazepam en los documentos WO 95/00497, WO 97/17973, WO 98/07692, WO 98/20001, WO 2006/040192 y EP 1867639. Se han presentado inhibidores de FXa en el documento WO 98/54164. Se han presentado compuestos útiles para el tratamiento de afecciones de déficit óseo en el documento WO 99/42107. Se han presentado antagonistas de receptores H3 en el documento WO 02/072570. Se han presentado moduladores de PPAR en el documento US 2005/0234046.

45 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la activación del receptor de MC4, que incluyen:

- disfunciones sexuales masculinas y femeninas que incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastornos de la excitación sexual, trastorno orgásmico y/o trastorno de dolor sexual en mujeres, disfunción eréctil masculina;

- obesidad (por reducción de apetito, aumento de tasa metabólica, reducción de la ingesta de grasas o reducción de la apetencia de carbohidratos); y

50 - diabetes melitus (por aumento de la tolerancia a la glucosa y/o disminución de la resistencia a la insulina).

Los compuestos de la invención son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones adicionales que incluyen, sin limitación, hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, coleciostopatía, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, drogodependencia, dolor, fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, coloración de la piel, acné y otros trastornos de la piel, potenciación neuroprotectora y cognitiva y de la memoria incluyendo el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior (incluyendo incontinencia urinaria-vejiga hiperactiva, frecuencia de día aumentada, nocturia, tenesmo vesical, incontinencia urinaria (cualquier afección en la que existe una fuga involuntaria de orina), incluyendo incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria mixta, vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria asociada, eneuresis, eneuresis nocturna, incontinencia urinaria continua, incontinencia urinaria de situación tal como incontinencia durante el acto sexual y síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados con hiperplasia prostática benigna (BPH)) y cualquier otro indicio mencionado en las solicitudes de patente anteriormente referenciadas.

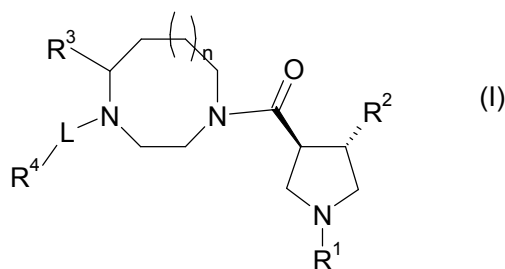
Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad, diabetes y afecciones de Disfunción del Tracto Urinario Inferior.

Los términos “tratando”, “tratar” o “tratamiento” como se usan en el presente documento se pretende que abarquen tanto la prevención como el combate, es decir, tratamiento profiláctico y paliativo de las afecciones indicadas.

5 Las propiedades deseables para los compuestos agonistas de MCR4 de la presente invención incluyen: potencias del agonista de MCR4 deseables como se detalla más adelante en el presente documento; selectividad con respecto al agonismo de MCR4 frente a MCR1 y/o MCR5 y/o MCR3 como se detalla más adelante en el presente documento; tanto potencia de agonista de MC4R como selectividad con respecto a MCR4 frente a MCR1 y/o MCR5 y/o MCR3 deseables; buenas propiedades farmacéuticas tales como estabilidad física; solubilidad; biodisponibilidad oral; estabilidad metabólica apropiada.

Sumario

10 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):

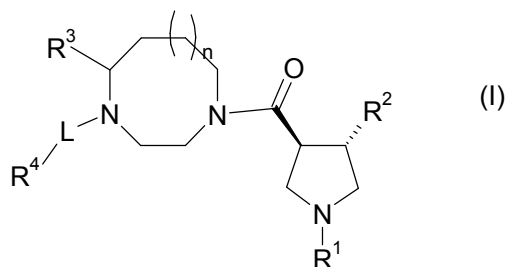


en la que n, R¹, R², R³, L y R⁴ son según se definen más adelante en el presente documento en la descripción detallada.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). En un aspecto, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En otro aspecto, la composición puede comprender también uno o más agentes farmacéuticos adicionales (por ejemplo, los descritos más adelante en el presente documento).

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



20 o sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

n es 0 o 1;

R¹ es -alquilo (C₁-C₄) o Het¹;

25 R² es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄) en el que los grupos -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de flúor;

R³ es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄) en el que los grupos -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de flúor;

30 bien L es -CO- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄), -alcoxi (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-alcoxi (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -N[alquilo (C₁-C₄)]₂ o Het², en los que el grupo -alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y en los que el grupo -cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o -alquilo (C₁-C₄);

35 o bien L es -SO₂- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄); -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-alcoxi (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -N[alquilo (C₁-C₄)]₂, o Het²;

Het¹ es

(i) un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N, siendo el anillo bien aromático, o bien

contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN y -alquilo (C₁-C₄);

(ii) un anillo aromático de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N condensados en las posiciones 3 y 4, en relación con la unión al anillo de pirrolidina, con un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o tres átomos más de N; o

(iii) tetrahidropiraniilo;

Het² es

(i) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o 2 átomos de N y un átomo de O, átomo de S o átomo de N más opcional,

(ii) un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de N; o

(iii) un anillo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de O y un átomo más de N opcional.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical OR donde R es un alquilo como se ha definido anteriormente. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo alifático, monocíclico, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los ejemplos de "anillos de 6 miembros que contienen uno o 2 átomos de N, en los que el anillo bien es aromático, o bien contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O" incluyen pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina y piridazinona. Los ejemplos de "anillos aromáticos de 6 miembros que contienen uno o 2 átomos de N condensados en las posiciones 3 y 4, en relación a la unión al anillo aromático de 5 miembros, que contienen uno a tres de átomos más de N" incluyen imidazo[1,2-*b*]piridazina y [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina.

Los ejemplos de "anillos aromáticos de 5 miembros que contienen uno o 2 átomos de N y un átomo de O, átomo de S o átomo de N opcional más " incluyen pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, oxadiazol y tiadiazol. Los ejemplos de "anillos saturados de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de N" incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina.

Los ejemplos de "anillos saturados de 6 miembros que contienen un átomo de O y un átomo más de N opcional" incluyen tetrahidropirano y morfolina.

En una realización, *n* es 1.

En una realización, R¹ es -alquilo (C₁-C₄). En una realización más, R¹ es *t*-butilo.

En una realización, R¹ es Het¹ donde Het¹ es (i) un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N, siendo el anillo bien aromático, o bien contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O, anillo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, CN, y -alquilo (C₁-C₄); o (ii) un anillo aromático de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N condensados en las posiciones 3 y 4, con relación a la unión al anillo de pirrolidina, con un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o dos átomos más de N.

En una realización más, R¹ es Het¹ donde Het¹ es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-ilo o 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), halo y CN.

En otra realización más, R¹ es Het¹, donde Het¹ es 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, o [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-ilo.

En una realización, R² es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄). En una realización más, R² es 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-cianofenilo o 5-cloropirid-2-ilo. En una realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alcoxi (C₁-C₄). En una realización más, R³ es 4-clorofenilo.

En una realización, L es -CO- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, -alcoxi (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor o grupos -alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-alcoxi (C₁-C₄), -NHalquilo (C₁-C₄), -N[alquilo (C₁-C₄)]₂ o Het², siendo Het² un anillo aromático de 5 miembros que contiene 2 átomos de N o un anillo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de O y un átomo más de N opcional. En una realización más, L es -CO- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄) o -alcoxi (C₁-C₄), en los que el grupo -alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

Debe entenderse que la invención incluye todas las combinaciones de realizaciones particulares de la invención como se han descrito anteriormente en el presente documento coherentes con la definición de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos representativos de la invención incluyen:

6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

5 6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-clorofenil)-4-isobutiril-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-[[5S-(4-clorofenil)-4-isobutiril-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

10 8-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo; 8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo; 8R-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo; 8R-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

15 6-[(3S,4R)-3-[[4-acetil-5S-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-cianopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo; 1-[[[(3S,4S)-1-terc-butiril-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-5S-(4-clorofenil)-4-isobutiril-1,4-diazocano;

20 6-[(3S,4S)-3-[[4-acetil-5S-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

o sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

30 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

35 También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para una recapitulación de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002), incorporado en el presente documento por referencia.

40 Los compuestos de la invención pueden existir en una continuidad de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales cuando se calientan lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

50 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas sin solvatar o solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

55 Un sistema de clasificación aceptable actualmente para los hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de la red cristalina en donde están próximos a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

60 Cuando el disolvente o el agua se unen firmemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida

independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua se unen débilmente, en forma de solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

5 También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos multi-componente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes, o moliendo físicamente los componentes entre sí - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004), incorporado en el presente documento por referencia. Para una recapitulación general de complejos multi-componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

15 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (bien masa fundida o bien solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que se obtiene a partir de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen la capacidad de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).



Más adelante en el presente documento todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de sales de los mismos.

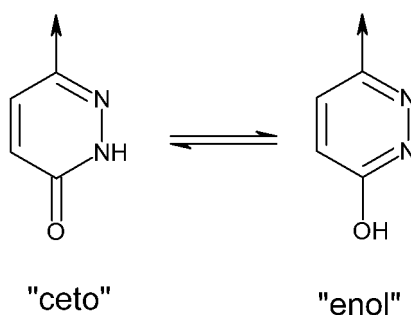
25 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) según se definen a continuación en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y los hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) según se definen más adelante en el presente documento y compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos.

30 Como se indica, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Por ejemplo, los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" según se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

40 Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí solos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces de un carbono asimétrico en compuestos de la presente invención pueden representarse en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña continua (), o una cuña discontinua (). El uso de una línea continua para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles en ese átomo de carbono. El uso de una cuña bien continua o bien discontinua para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos pretende indicar que únicamente pretende incluirse el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de fórmula (I) puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Esta puede tomar la forma de tautomería de protones en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto sencillo puede mostrar más de un tipo de isomería. Como un ejemplo para ilustrar una relación tautomérica, en el compuesto en el que por ejemplo el grupo "Het" es como se muestra a continuación, tanto los tautómeros "ceto" como "enol" que se indican a continuación se incluyen dentro del alcance de "Het" para los compuestos de fórmula (I):



5 Dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

10 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

15 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diaestereoisómeros pueden convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto en la materia.

20 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % en volumen de isopropanol, típicamente del 2 al 20 % y puede contener del 0 al 5 % en volumen de una alquilamina. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida. La composición absoluta de la fase móvil dependerá de la fase estacionaria quiral seleccionada (resina asimétrica).

Pueden separarse conglomerados estereoisoméricos por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia -véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

25 La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

30 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P y de azufre, tales como ^{35}S .

35 Las rutas que se muestran a continuación, incluyendo las mencionadas en los Ejemplos y las Preparaciones, ilustran procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula (I). El experto apreciará que los compuestos de la invención y los intermedios de los mismos, podrían prepararse mediante procedimientos distintos a los que se han descrito específicamente en el presente documento, por ejemplo por adaptación de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo por procedimientos conocidos en la técnica. Son directrices adecuadas para la síntesis, interconversiones de grupos funcionales, uso de grupos protectores, etc., por ejemplo: "Comprehensive Organic Transformations" de RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" de S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" de S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" de RK Mackie y DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene y PGM Wuts, John Wiley y Sons, Inc. (1999); y "Protecting Groups" de PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

45 En los procedimientos sintéticos generales que se indican a continuación, a menos que se indique otra cosa, los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y L son como se han definido anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I) anteriores.

El Esquema 1 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I) a través de la acilación de los intermedios (II) con los agentes de acilación (III).

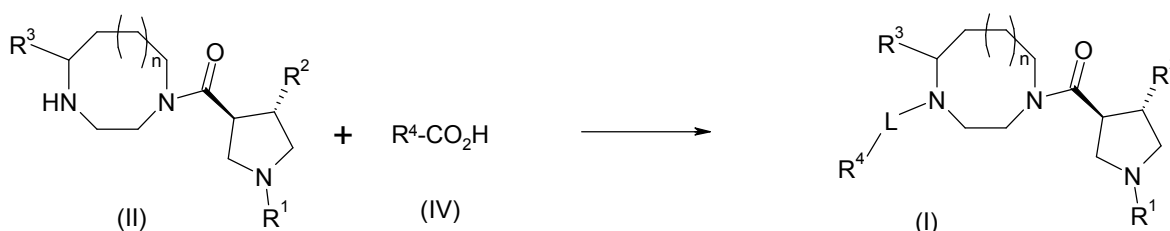
Esquema 1



Las condiciones típicas implican agitar una solución del diazepano o diazocano de fórmula general (II) y el agente de acilación de fórmula general (III) con una base en un disolvente apropiado a temperatura ambiente. Los agentes de acilación adecuados (III) incluyen cloruros de ácido carboxílico, cloruros de sulfonilo, cloruros de carbamoilo y cloroformiatos y están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos; las bases adecuadas incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o dimetilaminopiridina; los disolventes adecuados incluyen diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) o acetato de etilo (EtOAc).

El Esquema 2 ilustra una preparación alternativa de ciertos compuestos de fórmula general (I) en la que L es carbonilo a partir de los intermedios de diazepano y diazocano (II) usando reactivos de acoplamiento de péptidos (IV).

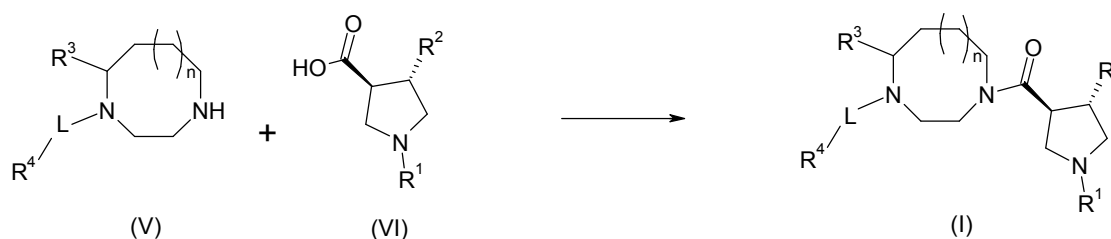
Esquema 2



Las condiciones típicas implican agitar una solución del diazepano o diazocano de fórmula general (II) y un ácido carboxílico de fórmula general (IV) junto con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI) o su sal metyoduro, más trietilamina y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) en diclorometano (DCM). Los ácidos carboxílicos de fórmula general (IV) están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos. Un procedimiento alternativo adecuado es agitar una solución de los compuestos intermedios de fórmula general (II) y el ácido de fórmula general (IV) en un disolvente inerte junto con reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados, si es necesario añadiendo una base y/o aditivo adecuados. Los reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados incluyen hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-{1H-benzotriazol-1-il}-1,1,1,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DIC), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (T3P) o el reactivo de Mukaiyama soportado con polímero; y las bases adecuadas incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o dimetilaminopiridina. Puede usarse cualquier disolvente inerte adecuado en lugar del que se ha mencionado anteriormente, en el que disolvente inerte se refiere a un disolvente que no contiene un ácido carboxílico o una amina primaria o secundaria. Debe usarse al menos un equivalente de cada uno de los reactivos de acoplamiento y puede usarse un exceso de uno o ambos si se desea.

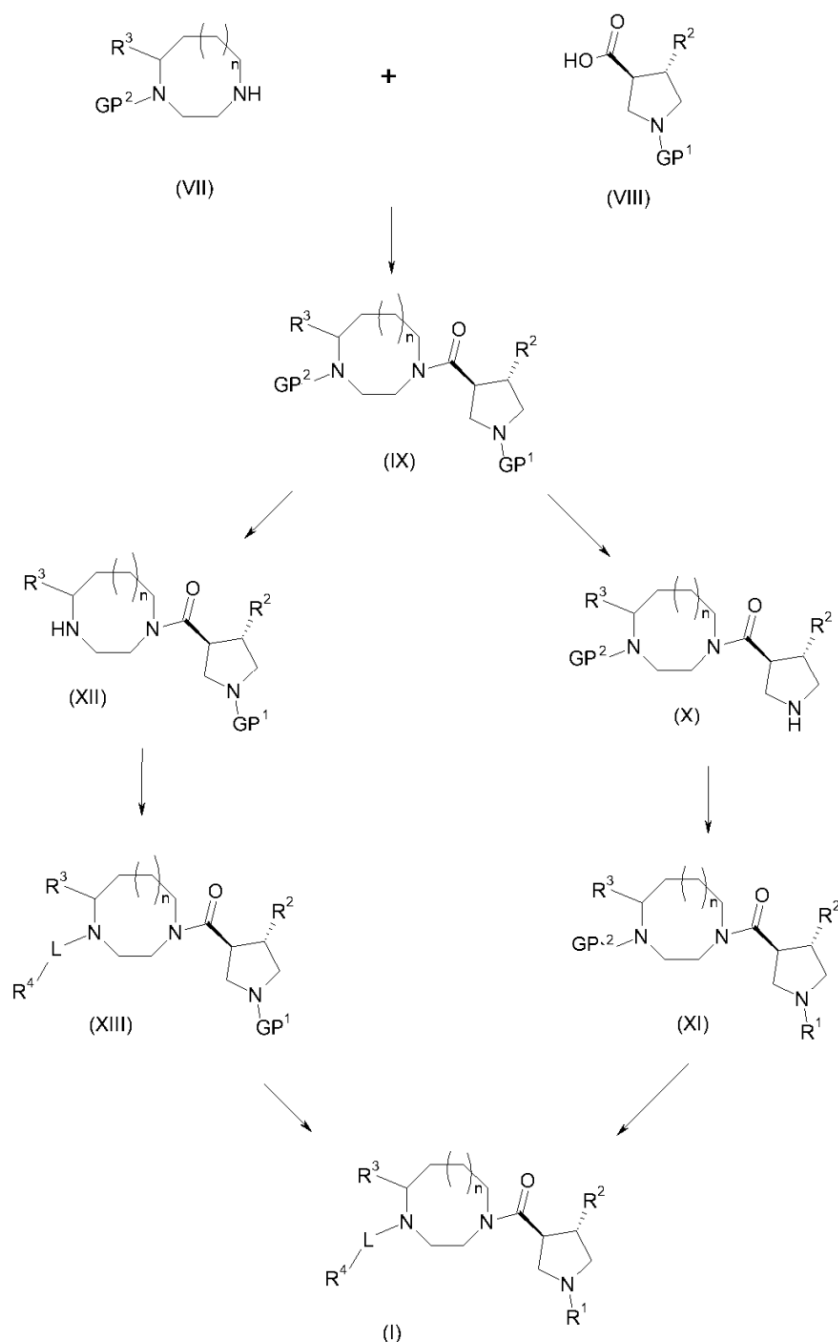
El Esquema 3 ilustra una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (I) a partir de diazepanos y diazocanos funcionalizados de fórmula general (V) y ácidos de pirrolidina de fórmula general (VI) usando reactivos de acoplamiento de péptidos como se ha descrito en el esquema 2.

Esquema 3



El Esquema 4 ilustra rutas alternativas adicionales para la preparación de compuestos de fórmula general (I) en la que R es Het¹, a través de una estrategia de grupo protector.

Esquema 4



GP¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado.

GP² es LR⁴ u otro grupo protector de nitrógeno, ortogonal a GP¹.

- 5 En el esquema 4 los intermedios de diazepano y diazocano de fórmula general (VII) y los intermedios de ácido de pirrolidina protegidos de fórmula general (VIII) se acoplan usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales como se ha descrito previamente en los esquemas 2 y 3 para proporcionar intermedios acoplados de fórmula general (IX) que contienen protección ortogonal. Los grupos protectores de nitrógeno GP¹ y GP² pueden retirarse diferencialmente usando estrategias de desprotección convencionales para formar intermedios de fórmula general (X) (a través de la desprotección de GP¹) o intermedios de fórmula general (XII) (a través de la desprotección de GP²). Puede usarse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describe en
- 10

"Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª Edición T. W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Los grupos protectores (GP) de nitrógeno comunes adecuados para su uso en el presente documento incluyen *tert*-butoxicarbonilo (t-Boc), que se retira fácilmente por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o cloruro ácido en un disolvente orgánico tal como diclorometano o 1,4-dioxano; bencilo, que se retira fácilmente por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado o por tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo (ACE-Cl) seguido de metanolisis; o t-butilo que también se retira fácilmente por ACE-Cl y metanolisis.

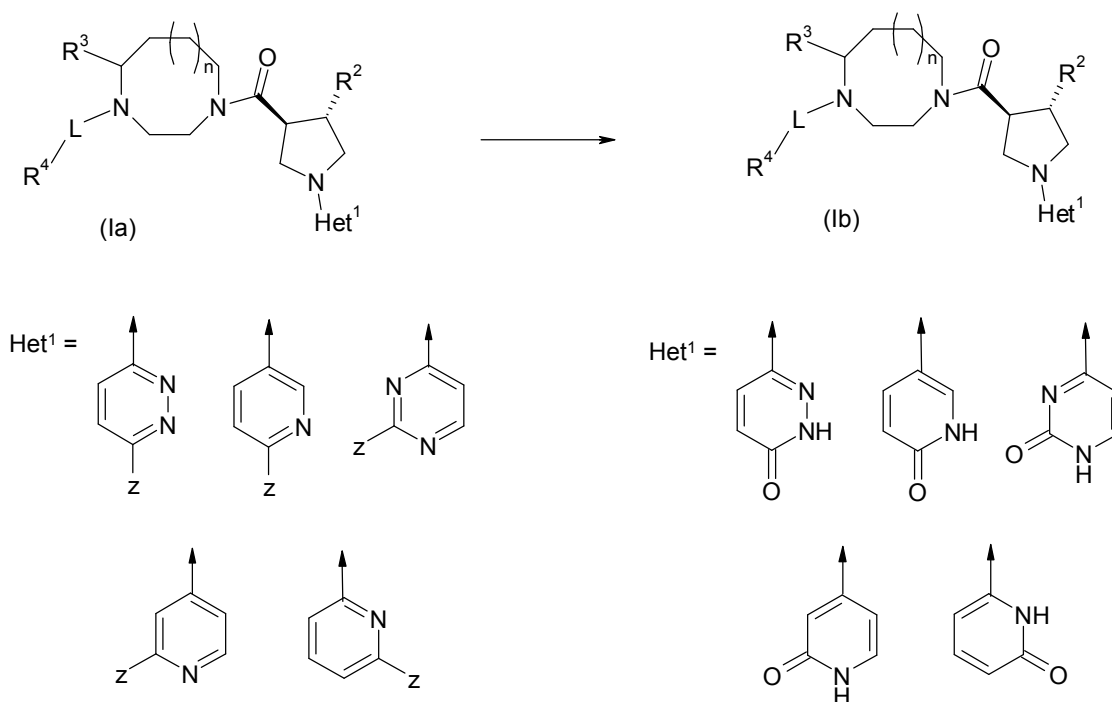
El grupo R¹ (en el que R¹ = Het¹ como se ha mencionado anteriormente) puede introducirse por desplazamiento de un grupo saliente adecuado ("hetilación"), por ejemplo de un precursor heteroaromático de fórmula "Het¹-Z" en la que Z es un grupo saliente adecuado. Los grupos salientes adecuados incluyen halógenos. En ciertos casos, pueden necesitarse catalizadores de metales de transición (por ejemplo, paladio, cobre), opcionalmente junto con un ligando de fosfina, tal como 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina), para conseguir los productos de acoplamiento necesarios.

De acuerdo con el esquema 4, los intermedios de fórmula general (X) pueden estar "hetilados" para dar intermedios de fórmula general (XI) que pueden elaborarse adicionalmente para dar compuestos de fórmula general (I) a través de la desprotección de GP² y después por protección de la función NH expuesta con R⁴L siguiendo los procedimientos que se han descrito en los esquemas 1 y 2. Como alternativa, los intermedios de fórmula general (XII) pueden protegerse con R⁴L siguiendo los procedimientos que se han descrito en los esquemas 1 y 2, después elaborarse para dar compuestos de fórmula general (I) a través de la desprotección de PG¹ y la posterior "hetilación" como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I) en la que R¹ es un grupo Het¹ determinado pueden convertirse en otros compuestos de fórmula general (I) en la que R¹ es un grupo Het¹ diferente. Por ejemplo:

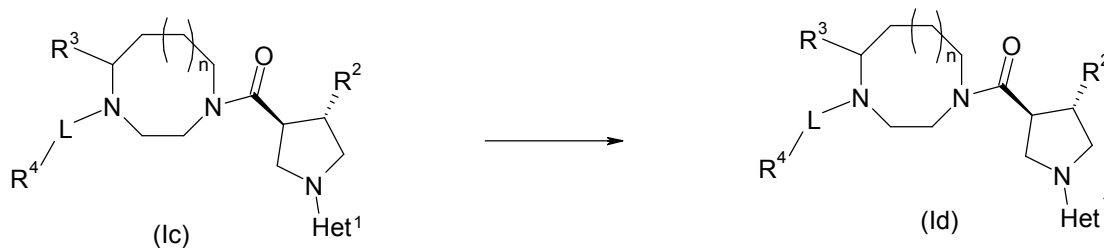
i) Los compuestos de fórmula (Ia) en la que Het¹ contiene un grupo saliente Z adecuado, tal como cloro o metoxi, pueden convertirse en compuestos de fórmula (Ib), como se muestra en el esquema 5, por hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. Se prefieren condiciones ácidas y particularmente se prefiere el tratamiento de compuestos de fórmula (Ia) con ácido acético a la temperatura de reflujo. Como alternativa, un compuesto de fórmula (Ia) en la que Z es cloro puede hacerse reaccionar con un alcóxido de fórmula Y-O⁻ para dar un intermedio de fórmula (Ia) en la que Z es OY. Después, la hidrólisis posterior proporciona los compuestos de fórmula (Ib). Los grupos Y adecuados pueden incluir metilo o bencilo.

Esquema 5

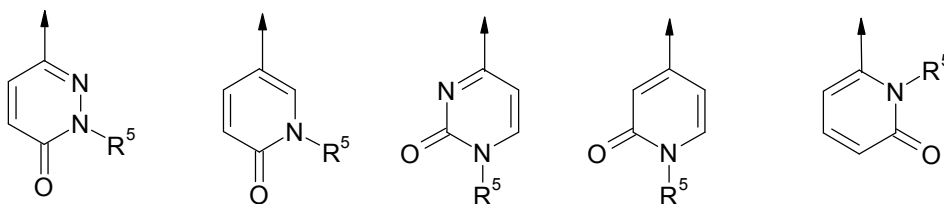


ii) Los compuestos de fórmula (Ic) en la que Het¹ es como se muestra en el esquema 6 y R⁵ es H pueden convertirse en compuestos de fórmula (Id) en la que R⁵ es alquilo por tratamiento con una base y un agente de alquilación en un disolvente apropiado. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida sódica; los agentes de alquilación adecuados incluyen yoduro de metilo, tosilato de metilo, sulfato de dimetilo y yoduro de etilo; y los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona. También puede estar presente un aditivo opcional, tal como una sal de litio (por ejemplo, bromuro de litio) en la mezcla de reacción.

Esquema 6

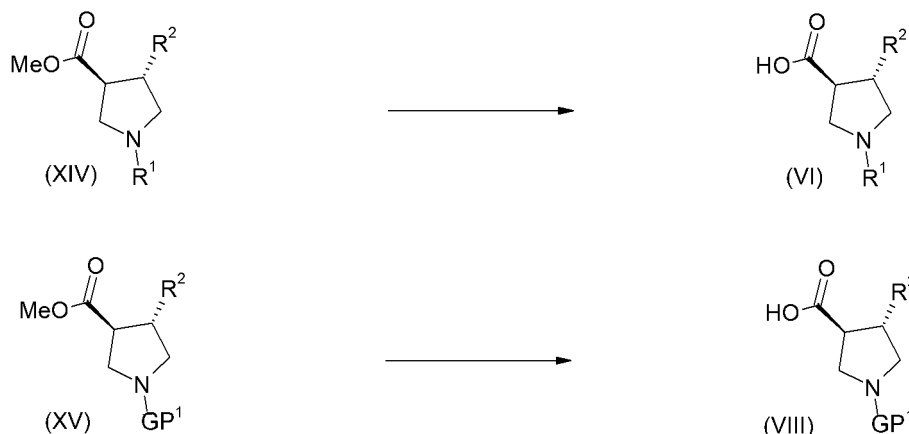


Het¹ =



5 Los ácidos de pirrolidina de fórmulas generales (VI) y (VIII) pueden prepararse por desesterificación de ésteres precursores de fórmulas generales (XIV) y (XV), respectivamente usando una diversidad de procedimientos bibliográficos conocidos como se muestra en el esquema 7.

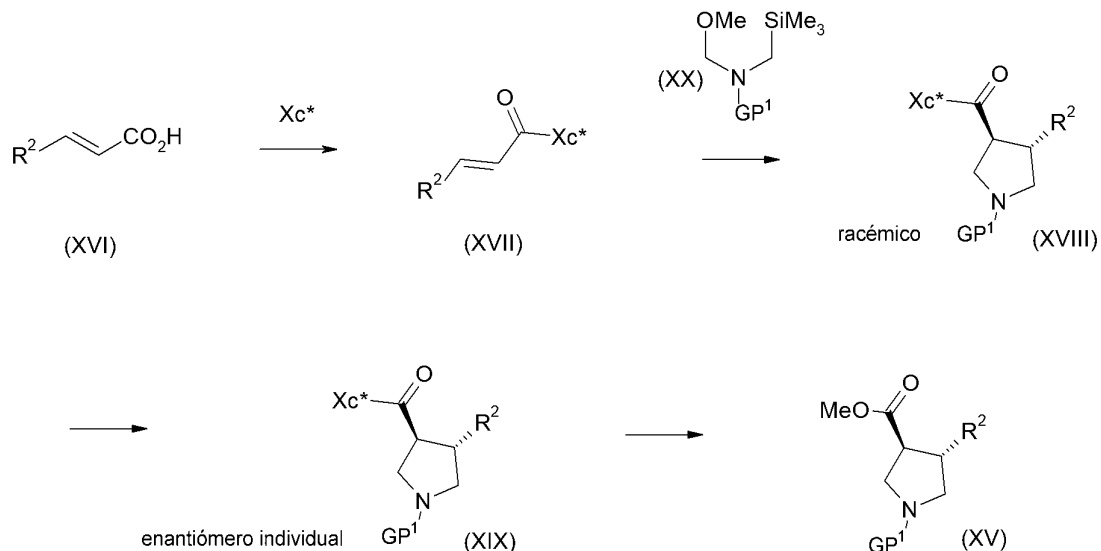
Esquema 7



10 Un procedimiento preferido implica la hidrólisis básica de ésteres de fórmulas generales (XIV) y (XV) usando una solución acuosa de un hidróxido metálico adecuado en un codisolvente adecuado. Los hidróxidos metálicos adecuados incluyen los obtenidos a partir de metales alcalinos (por ejemplo Li, Na o K) o metales alcalinotérreos (por ejemplo Ca o Ba), y los codisolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos miscibles con agua tales como THF, dioxano y disolventes hidroxílicos (por ejemplo metanol y etanol). Otro procedimiento preferido para la desesterificación de ésteres de fórmulas generales (XIV) y (XV) es por tratamiento con trimetilsilanolato potásico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o tolueno.

15 El esquema 8 ilustra una ruta para la preparación de nuevos intermedios éster de pirrolidina de fórmula general (XV) a partir de los derivados de cinamato trans (XVI).

Esquema 8



GP¹ es un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butilo o bencilo.

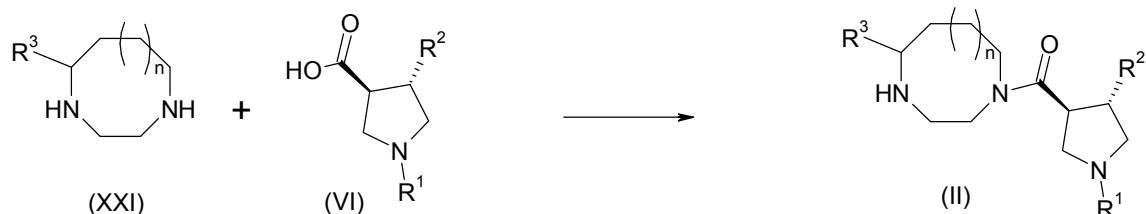
Xc* es un auxiliar quiral.

- 5 Los ácidos cinámicos (XVI) están disponibles en el mercado o se conocerán bien por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos. Los ácidos cinámicos (XVI) pueden acoplarse con una diversidad de auxiliares quirales (Xc*) conocidos en la bibliografía usando reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales como los que se han descrito en el esquema 2 para dar derivados cinamato homoquirales de fórmula general (XVII). En este sentido, se prefieren los auxiliares quirales de oxazolidinona disponibles en el mercado. Los intermedios (XVII) se someten a cicloadición [3+2] con un precursor iluro de azometina de fórmula general (XX) para proporcionar una pirrolidina racémica de fórmula general (XVIII) con estereoquímica predominantemente o exclusivamente *trans*. Esta reacción requiere un disolvente inerte tal como diclorometano o tolueno o tetrahidrofurano y la activación por uno o más de: (1) un catalizador ácido, tal como TFA; (2) un agente de desililación tal como fluoruro de plata; (3) calentamiento. Los compuestos racémicos de fórmula general (XVIII) pueden resolverse mediante procedimientos convencionales, tales como cromatografía o cristalización fraccionada para dar intermedios homoquirales de fórmula general (XIX). Los auxiliares quirales Xc* contenidos en los intermedios de fórmula general (XIX) se escinden usando los procedimientos precedentes bibliográficos para dar ésteres de pirrolidina de fórmula general (XV). En particular, pueden desprotegerse auxiliares quirales de oxazolidinona con un ácido de Lewis, tal como triflato de samario en metanol.
- 20 Los ésteres de pirrolidina de fórmula general (XIV) pueden prepararse a partir de ésteres de pirrolidina de fórmula general (XV) por la estrategia de desprotección y "hetilación" que se ha descrito en el esquema 4.

El esquema 9 ilustra la preparación de los intermedios de fórmula general (II) a partir de los intermedios de diazepano y diazocano de fórmula general (XXI) a través del acoplamiento con ácidos de pirrolidina de fórmula general (VI).

25

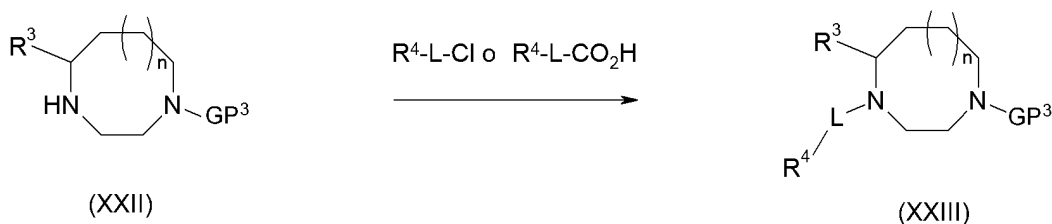
Esquema 9



Los intermedios de diazepano y diazocano de fórmula general (XXI) pueden acoplarse regioselectivamente con los ácidos de pirrolidina que se han mencionado anteriormente de fórmula general (VI) en las condiciones de acoplamiento de péptidos que se han descrito en el esquema 2 para dar los intermedios de fórmula general (II).

- 30 El esquema 10 ilustra la preparación de compuestos de fórmula general (XXIII) a partir de intermedios de fórmula general (XXII) en la que PG³ es un grupo protector de nitrógeno tal como bencilo o *t*-butoxicarbonilo.

Esquema 10



5 Pueden prepararse compuestos de fórmula general (XXIII) a través de acilación (como se ha descrito en el esquema 1) o usando agentes de acoplamiento de péptidos (como se ha descrito en el esquema 2). Existen varios procedimientos disponibles para la preparación de precursores de fórmula general (XXII) incluyendo, pero sin limitación, una mono-protección regioselectiva de compuestos de fórmula general (XXI) como se ilustra en la Preparación 13 o un conjunto más directo como se ilustra en la Preparación 2.

Los compuestos intermedios de fórmula (II), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XXI), (XXII) y (XXIII) como se ha descrito anteriormente representan realizaciones adicionales de la invención.

10 Pueden obtenerse compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % en volumen de isopropanol, típicamente del 2 al 20 %, y pueden contener del 0 al 5 % en volumen de una alquilamina. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida. La composición absoluta de la fase móvil dependerá de la fase estacionaria quiral seleccionada (resina simétrica).

15 El experto apreciará que, además de proteger grupos de nitrógeno o ácido, como se analiza a continuación en el presente documento, algunas veces durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), puede ser necesario proteger grupos adicionales, tales como por ejemplo, grupos hidroxilo con un grupo protector adecuado, y después retirar el grupo protector. Los procedimientos para la desprotección de cualquier grupo particular dependerán del grupo protector. Para ejemplos de metodología de protección/desprotección, véase "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene y PGM Wutz. Por ejemplo, cuando un grupo hidroxilo se protege en forma de un éter metílico, las condiciones de desprotección pueden comprender, por ejemplo, calentamiento a reflujo en HBr acuoso al 48 %, o agitación con tribromuro de borano en diclorometano. Como alternativa cuando se protege un grupo hidroxilo en forma de un éter bencílico, las condiciones de desprotección pueden comprender, por ejemplo, hidrogenación con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida usadas en los procedimientos precedentes son condiciones de reacción convencionales y apropiadas para su realización o preparación así como procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidas por los expertos en la materia con referencia a los precedentes bibliográficos y a los Ejemplos y Preparaciones del presente documento.

30 Puede prepararse fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) mezclando soluciones de un compuesto de la fórmula (I) y el ácido deseado según sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse por filtración, o puede recuperarse por evaporación del disolvente. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

35 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido deseado;

(ii) retirando un grupo protector lábil para ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; o

40 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en una solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

45 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen utilidad como agonistas de MCR4 en el tratamiento de diversas patologías. Preferentemente dichos agonistas de MCR4 muestran una potencia funcional en el receptor MC4, expresada como una CE_{50} , menor de aproximadamente 400 nM, más preferentemente menor de 200 nM, aún más preferentemente menor de aproximadamente 100 nM y más preferentemente aún menor de aproximadamente 50 nM, pudiendo llevarse a cabo dicha medición de CE_{50} de la potencia funcional de MCR4 usando el Protocolo E como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 2005/077935.

50 Terapia de combinación

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales, solvatos o profármacos, de la presente invención pueden suministrarse de forma útil en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales para el tratamiento de afecciones de

interés, tales como disfunción sexual, trastornos del tracto urinario inferior, obesidad y/o diabetes. Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales, solvatos o profármacos de la presente invención pueden en algunos casos suministrarse de forma útil en combinación con un agente activo eficaz auxiliar para la reducción de emesis. Algunos agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser útiles en combinaciones de la presente invención incluyen:

- 5 1) Compuestos que modulan la acción de factores natriuréticos, en particular factor natriurético auricular (también conocido como péptido natriurético auricular), factores natriuréticos de tipo B y tipo C tales como inhibidores de endopeptidasa neutra y en particular los compuestos descritos y reivindicados en los documentos WO 02/02513, WO 02/03995, WO 02/079143 y EP-A-1258474 y especialmente el compuesto del Ejemplo 22 del documento WO 02/079143 ácido (2S)-2[[1-{3-(4-(clorofenil)propil)amino}carbonil)-ciclopentil]metil]-4-metoxibutanoico;
- 10 2) Compuestos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina tales como enalapril e inhibidores combinados de enzima convertidora de angiotensina y endopeptidasa neutra tales como omapatrilat;
- 3) Sustratos de NO-sintasa, tales como L-arginina;
- 4) hipocolesterolémicos tales como estatinas (por ejemplo atorvastatina/Lipitor™) y fibratos (por ejemplo fenofibrato);
- 15 5) Moduladores del receptor de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferentemente raloxifeno o lasofoxifeno ((-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de las que se detalla la preparación en el documento WO 96/21656);
- 20 6) Un inhibidor de PDE, de forma más particular un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 u 8, preferentemente inhibidor de PDE2 o PDE5 y más preferentemente un inhibidor de PDE5 (véase más adelante en el presente documento), teniendo dichos inhibidores preferentemente una IC_{50} frente a la enzima respectiva de menos de 100 nM (a condición de que los inhibidores de PDE 3 y PDE 4 se administren solamente por vía tópica o por inyección en el pene para tratamiento de Disfunción Eréctil Masculina);
- 25 7) Proteína intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediada por uno o más de los subtipos de receptor de VIP VPAC1, VPAC o PACAP (péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria), uno o más de un agonista del receptor de VIP o un análogo de VIP (por ejemplo Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de α -adrenorreceptor con combinación de VIP (por ejemplo Invicorp, Aviptadil);
- 30 8) Un agonista, antagonista o modulador del receptor de la serotonina, más particularmente, agonistas, antagonistas o moduladores para receptores de 5HT1A (incluyendo VML 670 [documento WO02/074288] y flibanserina [documento US2003/0104980]), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluyendo los descritos en los documentos WO-09902159, WO-00002550 y/o WO-00028993;
- 9) Un agente de reemplazo de testosterona (incluyendo deshidroandrostendiona), testosterona (por ejemplo Tostrelle™, LibiGel™), dihidrotestosterona o un implante de testosterona;
- 35 10) Moduladores de receptor de andrógeno selectivo, por ejemplo LGD-2226;
- 11) Estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (es decir, como una combinación) o agente de terapia de reemplazo hormonal de estrógeno y metiltestosterona (por ejemplo HRT especialmente Premarina, Cenestina, Oestrofeminal, Equina, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestrilo, Premfase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);
- 40 12) Un modulador de transportadores para noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tales como bupropión, GW-320659;
- 13) Un agonista o modulador para receptores de oxitocina/vasopresina, preferentemente un agonista modulador de oxitocina selectiva;
- 45 14) Un agonista o modulador para receptores de dopamina, preferentemente un agonista o modulador selectivo de D3 o D4, por ejemplo apomorfina; y
- 15) Un agente antiemético, por ejemplo un antagonista de 5-HT₃ o un antagonista de neuroquinina-1 (NK-1).

Los antagonistas de 5-HT₃ adecuados incluyen, sin limitación, granisetron, ondansetrón, tropisetron, ramosetrón, palonsetron, indisetrón, dolasetron, alosetron y azasetron.

- 50 Los antagonistas de NK-1 adecuados incluyen, sin limitación, aprepitant, casopitant, ezlopitant, cilapitant, netupitant, vestipitant, vofopitant y 2-(R)-(1-(R)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi-4-(5-(dimetilamino)metil-1,2,3-triazol-4-yl)metil-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina. Véase por ejemplo la Solicitud de Patente Internacional número de publicación WO2006/049933.

Con referencia particular al uso de los compuestos de la invención para el tratamiento del tracto urinario inferior, las combinaciones con otros agentes pueden incluir sin limitación

- 55 • Antagonista del receptor muscarínico de acetilcolina tal como tolterodina;
- Antagonista de receptor alfa adrenérgico, en particular un antagonista de receptor alfa 1 adrenérgico o un antagonista de receptor alfa 2 adrenérgico;

- Agonista o agonista parcial de receptor alfa adrenérgico, en particular un agonista o agonista parcial del receptor alfa 1 adrenérgico o un agonista o agonista parcial del receptor alfa 2 adrenérgico;
 - Agonista de 5HT_{2C} (véase el documento WO 2004/096196);
 - Inhibidor de recaptación de Serotonina y Noradrenalina (SNRI);
- 5
- Inhibidor de recaptación de Noradrenalina (NRI) tal como reboxetina, en su forma racémica o (S,S)-enantiomérica;
 - Antagonista del receptor Vainilloide (VR), tal como capsaicina;
 - Ligando alfa2delta, tal como gabapentina o pregabalina;
 - Agonista del receptor Beta3 adrenérgico;
- 10
- Antagonista del receptor de 5HT_{1a} o agonista inverso del receptor de 5HT_{1a};
 - Antagonista del receptor prostanoides, por ejemplo antagonista de receptor de EP1.

Con respecto al uso de los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados, los compuestos pueden ser útiles también junto con otros agentes antiobesidad. Los agentes antiobesidad adecuados incluyen antagonistas del receptor canabinoide (CB-1) (tal como rimonabant), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos de secreción de apolipoproteína-B/microsomal (apo-B/MTP) (en particular, inhibidores de MTP selectivos de intestino, tal como edipatapide o dirlotapide), inhibidores de 11 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), péptido YY₃₋₃₆ y análogos del mismo, agonistas de colecistocinina-A (CCK-A), inhibidores de recaptación de monoamina, (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina (tales como bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas del receptor de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del receptor de Neuropéptido-Y (en particular, antagonistas del receptor de NPY-5), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor de péptido tipo glucagón 1, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína relacionada con agouti humano (AGRP), antagonistas del receptor de la ghrelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U y similares. Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes preferidos y afecciones más adelante en el presente documento, se conocen bien o resultarán evidentes a raíz de la divulgación presente, para un experto en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un compuesto de origen natural que actúa para disminuir los niveles de colesterol en plasma. Dichos compuestos de origen natural se denominan habitualmente nutraceuticos e incluyen, por ejemplo extracto de ajo, extractos de planta *Hoodia* y niacina. Se prefieren especialmente agentes anti-obesidad seleccionados del grupo que consiste en antagonistas de CB-1, inhibidores de MTP selectivos de intestino, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, péptido YY₃₋₃₆ y análogos del mismo y pseudoefedrina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación para el tratamiento de la obesidad y afecciones relacionadas se administran junto con ejercicio y una dieta sensata. Los antagonistas de CB-1 preferidos incluyen Rimonabant (SR141716A también conocido por el nombre comercial Acomplia™ disponible de Sanofi-Synthelabo) descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941; y los compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie 10/971599 presentada el 22 de octubre de 2004; y las Publicaciones de Patente de PCT N° WO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120 y WO 04/012671. Los inhibidores de MTP selectivos de intestino preferidos incluyen dirlotapida descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.720.351; 4-(4-(4-(2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperacina-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.521.186 y 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952) descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.265.431. Otros agentes anti-obesidad representativos para su uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos por un experto en la materia, por ejemplo; puede prepararse sibutramina como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629; puede prepararse bromocriptina como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888; puede prepararse orlistat como se describe en las patentes de Estados Unidos N° 5.274.143, 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874; y puede prepararse PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos) como se describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2002/0141985 y el documento WO 03/027637.

55

Un grupo preferido en el presente documento son combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: inhibidores de PDE5; inhibidores de NEP; agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4; moduladores del receptor de estrógeno y/o agonistas de estrógeno y/o antagonistas de estrógeno; agentes de reemplazo de testosterona, testosterona o un implante de testosterona; estrógenos, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) o estrógeno y agente de terapia de reemplazo hormonal de metiltestosterona.

60

Las combinaciones preferidas para el tratamiento de MED son combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más inhibidores de PDE5 y/o inhibidores de NEP.

Las combinaciones preferidas para el tratamiento de FSD son combinaciones de los compuestos de la presente invención e inhibidores de PDE5 y/o antagonistas del receptor de 5HT_{1a} y/o inhibidores de NEP y/o agonistas o

moduladores selectivos de D3 o D4 y/o moduladores de receptor de estrógeno, agonistas de estrógeno, antagonistas de estrógeno y/o agentes de reemplazo de testosterona, testosterona, implante de testosterona y/o estrógenos, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), estrógeno y agente de terapia de reemplazo de hormonas de metiltestosterona.

5 Los inhibidores de PDE5 particularmente preferidos para dichos productos combinados para el tratamiento de MED o FSD son 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperaciniilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil, particularmente presente como la sal de citrato);

10 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-piracino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo); 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperacina-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo);

5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-acetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-acetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperacina-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

15 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (avanafilo);

3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenesulfonamida (udenafilo);

7-(3-Bromo-4-metoxi-bencil)-1-etil-8-(2-hidroxi-ciclopentilamino)-3-(2-hidroxi-etil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (dasantafilo);

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son inhibidores de NEP particularmente preferidos para dichos productos combinados para el tratamiento de MED o FSD los compuestos ejemplificados en el documento WO 02/079143.

25 Por referencia en el presente documento a compuestos contenidos en patentes y solicitudes de patente que pueden usarse de acuerdo con la invención, los autores de la invención se refieren a los compuestos terapéuticamente activos según se definen en las reivindicaciones (en particular de la reivindicación 1) y los ejemplos específicos.

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces estos pueden administrarse de forma simultánea, separada o secuencial en formulaciones que pueden ser la misma o diferentes.

Ensayos biológicos

Actividad de agonista de receptor de melanocortina; selectividad

30 **Medición de potencia de agonista *in vitro* (CE₅₀) de compuestos frente a receptores de melanocortina tipo 1 y 3 (MC1 y MC3).**

35 La activación de receptores de melanocortina (MC) por agonistas da como resultado la activación de enzimas adenilato ciclasas intracelulares que sintetizan la molécula de señalización de segundo mensajero, adenosín monofosfato 3',5'-cíclico (AMPC). Los cambios en los niveles de AMPC después del tratamiento de las líneas celulares MC1 y MC3 con compuesto de ensayo se midieron y se calculó una estimación de la potencia de MC1 y MC3 (CE₅₀) como sigue:

40 Se establecieron líneas celulares de riñón embrionario humano (HEK) o de ovario de hámster chino transfectadas de forma estable con ADNc de longitud completa que codifica receptores de MC1 o MC3 humanos, respectivamente, usando procedimientos convencionales de biología molecular. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 4 mM. Se preparó una serie de diluciones de incremento de 11 puntos de unidades semilogarítmicas de un compuesto de ensayo, comenzando típicamente a 50 μ M en un tampón constituido por solución salina tamponada con fosfato (PBS), DMSO al 2,5 % y tensioactivo F-127 pluronic al 0,05 %. Las células recién cultivadas a una confluencia del 80-90 % se recogieron y resuspendieron en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM). Se añadieron células (10.000 para MC3, 20.000 para MC1) a la serie de diluciones del compuesto de ensayo en una placa de ensayo de 384 pocillos y se incubaron durante 1 hora a 37°C. La concentración de AMPC relativa en cada pocillo se midió después usando un procedimiento de complementación de fragmentos de enzima β -galactosidasa obtenidos en forma de kit como el kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare/Amersham Biosciences Reino Unido. En el caso de MC1, se incluyó 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) a una concentración de 750 μ M en DMEM a medida que las células se resuspendieron para el ensayo. Las lecturas de fluorescencia tomadas de cada pocillo de ensayo se convirtieron a porcentaje de efecto en relación con los pocillos de control máximo que correspondían a una concentración de hormona estimuladora de melanocitos alfa que se ha demostrado que proporciona un efecto máximo. Las curvas sigmoideas se ajustaron a representaciones de concentración de inhibidor log₁₀ frente a porcentaje de efecto usando una aplicación de software preparada a petición del cliente denominada SIGHTS y se determinaron las estimaciones de CE₅₀ mediante el software como la concentración de compuesto de ensayo que da un efecto a mitad de camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de respuesta a dosis sigmoideal. Cada experimento incluyó una determinación de CE₅₀ para la hormona estimuladora de melanocitos alfa, que se usó como un patrón para rastrear la consistencia del ensayo y permitir una comparación justa entre las estimaciones de CE₅₀ obtenidas en diferentes experimentos.

La actividad CE₅₀ de MC5 y MC4 se determinó como se describe en los protocolos de ensayo D y E,

respectivamente, en el documento US2005/0176772 (páginas 28-30).

Inhibición de Nle4, D-Phe7- α -MSH en el receptor de MC4

5 Nle4, D-Phe7- α -MSH es un análogo estable de la hormona estimuladora de melanocitos (MSH), que es un agonista en el receptor de MC4 (MC4R). Los compuestos pueden evaluarse con respecto a su capacidad para inhibir la unión de Nle4, D-Phe7- α -MSH a membranas de células que expresan el MC4R usando un ensayo de unión de competición frente a [¹²⁵I] Nle4, D-Phe7- α -MSH.

10 Las células que expresan el MC4R se sometieron a homogenización y se aisló el fragmento de membrana por centrifugación diferencial. Se acoplaron las membranas celulares de MC4R CHO-CRE con perlas de PVT-PEI-WGA SPA de tipo A durante 2 horas, se centrifugaron a 1000 RPM durante 5 minutos y se suspendieron en una concentración de 300 μ g de perla/ml (0,15 μ g de membrana, 15 μ g de perla por pocillo). Se incubó la mezcla de perlas/membrana con [¹²⁵I] Nle4, D-Phe7- α -MSH 0,06 nM y 11 concentraciones semilogarítmicas de ligando competidor, por duplicado, en un volumen total de 50 μ l de tampón por pocillo (HEPES 25 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2,5 mM, Pluronic F68 1 %, 1 comprimido de inhibidor de proteasa de EDTA completo/50 ml pH 7). Se determinó la unión no específica mediante la inclusión de SHU9119 100 nM. La reacción se inició mediante la adición de perlas/membranas y se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 12 horas (la primera hora en un agitador de placas), después de lo cual se determinó la cantidad de radiactividad presente usando un contador de placas Wallac. Se determinaron los valores de Ki por análisis de los datos usando software apropiado.

Inhibición de Nle4, D-Phe7- α -MSH en el receptor de MC3

20 Nle4, D-Phe7- α -MSH es un análogo estable de la hormona estimuladora de melanocitos (MSH), que es un agonista en el receptor de MC3 (MC3R). Los compuestos pueden evaluarse con respecto a su capacidad para inhibir la unión de Nle4, D-Phe7- α -MSH a membranas de células que expresan MC3R usando un ensayo de unión de competición frente a [¹²⁵I] Nle4, D-Phe7- α -MSH.

25 Las células que expresaban el MC3R se sometieron a homogenización y se aisló el fragmento de membrana por centrifugación diferencial. Se acoplaron las membranas celulares de CHO-CRE MC3R a perlas de PVT-PEI-WGA SPA de tipo A durante 2 horas, se centrifugaron a 1000 RPM durante 5 minutos y se suspendieron en una concentración de ensayo final de 80 μ g de perla/ml (1,2 μ g de membrana, 40 μ g de perla por pocillo). Se incubó la mezcla de perlas/membrana con [¹²⁵I] Nle4, D-Phe7- α -MSH 0,06 nM y 11 concentraciones semilogarítmicas de ligando competidor, por duplicado, en un volumen total de 50 μ l de tampón por pocillo (HEPES 25 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2,5 mM, Pluronic F68 1 %, 1 comprimido de inhibidor de proteasa de EDTA completo/50 ml pH 7). Se determinó la unión no específica mediante la inclusión de SHU9119 100 nM. La reacción se inició mediante la adición de perlas/membranas y se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 12 horas (la primera hora en un agitador de placas), después de lo cual se determinó la cantidad de radiactividad presente usando un contador de placas Wallac. Se determinaron los valores de Ki por análisis de datos usando software apropiado.

Exploraciones de interacciones fármaco-fármaco de alta densidad (DDI) con cóctel 3 μ M

35 Una interacción de fármacos es una situación en la que una sustancia influye en una actividad de otro fármaco, es decir los efectos disminuyen o aumentan, o juntos producen un nuevo efecto que no produce cada una por sí misma. Las interacciones de fármacos pueden ser el resultado de diversos procesos pero uno relativamente común es en el que un fármaco afecta a la farmacocinética de otro inhibiendo el citocromo P450 que lo metaboliza. Debido a la importancia de estos fenómenos, la evaluación de las DDI potenciales para nuevas entidades químicas (NCE) se considera importante en una etapa temprana del procedimiento de descubrimiento de fármacos.

45 La exploración de cóctel de DDI en microsomas de hígado humano (HLM) se ejecuta de una manera completamente automatizada y el objetivo de la exploración es proporcionar una evaluación de punto único del potencial de DDI de una nueva entidad química (NCE; ensayada a 3 μ M) frente a las cuatro enzimas de citocromo P450 principales, 1A2, 2D6, 2C9 y 3A4. El enfoque de cóctel sustrato para DDI de P450 utiliza microsomas de hígado humano junto con sondas de fármacos clínicos específicos de isoformas y permite la medición simultánea de la inhibición de actividades de P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en una única incubación. Esto se ejecuta en alto rendimiento con detección simultánea de metabolitos mediante EM-CL/EM. Este procedimiento se ha ensayado minuciosamente y se ha evaluado usando compuestos convencionales. Los sustratos sonda usados se proporcionan en la tabla a continuación.

50

Fuente de Microsomas	Microsomas de hígado humano agrupados
Concentración de Microsomas	0,1 mg/ml
Concentración de P450	0,03 μ M
Sistema de Regeneración	NADPH (1,3 mM)
Tiempo de Ensayo	8 min.
Sustrato Sonda (Enzima Explorada)	Concentración
Tacrina (1A2)	2 μ M
Diclofenaco (2C9)	5 μ M
Dextrometorfano (2D6)	5 μ M
Midazolam (3A4)	2 μ M
Inhibidores	Concentración
NCE (compuesto de ensayo)	3 μ M
Miconazol (control universal)	3 μ M

- 5 La aparición del metabolito de cada sustrato se mide a lo largo del tiempo en presencia y ausencia del NCE (compuesto de ensayo/inhibidor) a una concentración de 3 μ M. Los compuestos se evalúan con respecto a su potencial inhibidor como un valor porcentual y se interpretan usando el siguiente esquema. Estos datos se usan después junto con otras mediciones para evaluar la adecuación de los NCE y para ayudar con el diseño y progresión de los compuestos.

% de Inhibición	CI50
> 75 %	< 1 μ M
25-75 %	1-10 μ M
< 25 %	> 10 μ M

10 **Determinación de la tasa metabólica *in vitro* (ensayo de microsoma de hígado humano (HLM); microsoma de hígado de rata (RLM))**

15 Muchos fármacos se metabolizan por el sistema de citocromo P450 mono-oxigenasa. Esta enzima se encuentra en concentraciones altas en el hígado y se une al retículo endoplásmico del hepatocito. El sistema de enzima puede obtenerse en un estado semipurificado mediante la preparación de las fracciones microsomales hepáticas. La determinación de la semivida *in vitro* de un compuesto en dicho sistema proporciona un indicador útil de estabilidad metabólica.

Materiales y reactivos

Todos los reactivos son de calidad ANALAR.

- 20 1. Tampón Fosfato 200 mM (Sigma) – 100 ml de tampón fosfato 1M pH 7,4 disuelto con 400 ml de agua MilliQ. Si es necesario, el pH debería ajustarse con ácido ortofosfórico concentrado a pH 7,4, preparado mensualmente y almacenado con refrigeración (2-8°C).
2. MgCl₂·6H₂O (BDH) 0,1 M – 2,032 g disueltos en 100 ml de agua MilliQ y almacenados con refrigeración (2-8°C).
3. NADP 0,02M (Sigma) – 15,3 mg disueltos en 1000 μ l de agua MilliQ – y después almacenados con refrigeración (2-8°C) para su uso adicional.
- 25 4. Ácido D-L isocítrico 0,1 M (Sigma) – 129 mg disueltos en 5 ml de agua MilliQ – y después almacenados con refrigeración (2-8°C) para su uso adicional.
5. Deshidrogenasa isocítrica, Tipo IV (Sigma) – almacenada con refrigeración (2-8°C).
6. Solución madre de sustrato (aproximadamente 1 mg/ml) en disolventes orgánicos miscibles tales como metanol, etanol o agua, almacenada en refrigeración (2-8°C).

7. p-Nitroanisol (PNA) 50 mM (Aldrich) – 7,65 mg disueltos en 1 ml de metanol y almacenados con refrigeración (2-8°C) hasta que esté listo para su uso.
8. p-Nitrofenol (PNP) 50 μM (Sigma) – 0,69 mg disueltos en 100 ml de agua y almacenados con refrigeración (2-8°C).
- 5 9. Ácido tricloroacético (TCA) al 20 % (BDH) – 20 g disueltos en 100 ml de agua MilliQ, preparado en artículos de vidrio ámbar y almacenado a temperatura ambiente.
10. Hidróxido sódico 10 M (BDH) – 40 g disueltos en 100 ml de agua MilliQ (debe tenerse cuidado cuando se prepara esta solución puesto que esta reacción es exotérmica) preparado en artículos de vidrio “a prueba de roturas” y almacenado a temperatura ambiente.
- 10 11. Los microsomas Hepáticos o Supermix almacenados a -80°C deberían descongelarse inmediatamente antes de su uso, mantenerse en hielo y distribuirse.
12. Agua MilliQ.
13. Baño de agua con agitación controlado termostáticamente ajustado para proporcionar una temperatura en la incubación de aproximadamente 37°C.
- 15 14. Reactivo para terminación de la incubación (típicamente disolvente orgánico, ácido o base).

Metodología para la determinación de la tasa *in vitro* usando microsomas hepáticos y supermix

El procedimiento descrito a continuación es para un volumen de incubación total de 1,5 ml.

1. La siguiente mezcla se prepara en un tubo de ensayo:

Reactivo	Concentración madre	Concentración incubación	en	Volumen añadido (para 1,5 ml de incubación)
Tampón de fosfato pH 7,4	200 mM	50 mM		375 μl
MgCl ₂	0,1 M	5 mM		75 μl
Acido isocítrico	0,1 M	5 mM		75 μl
Deshidrogenasa isocítrica	en botella	1 unidad por ml *		Véase posteriormente*

*Este volumen se calcula para cada nuevo lote de deshidrogenasa isocítrica
 por ejemplo Concentración de proteína = 18 mg/ml
 Actividad enzimática = 3,3 unidades/mg
 por lo tanto actividad específica = 3,3 x 18 unidades/ml = 59 unidades/ml
 Para una incubación de 1,5 ml se requieren 1,5 unidades de actividad enzimática = $\frac{1,5}{59} \times 1000 = 25,4 \mu\text{l}$.

- 20 2. Descongelar los microsomas a temperatura ambiente y añadir suficientes microsomas para proporcionar una concentración final de 0,5 nmol de citocromo P450/ml de incubación. Por ejemplo para una incubación de 1,5 ml, el volumen de microsomas a añadir es

$$\frac{\text{concentración de P450 requerida en la incubación} \times \text{volumen de incubación}}{\text{concentración de citocromo P450 en preparación microsómica}}$$

3. Añadir suficiente agua MilliQ para proporcionar un volumen de incubación total de 1,425 ml.
- 25 4. Retirar 237,5 μl de mezcla de incubación y colocar en un tubo de ensayo para el control de PNA positivo. Añadir 2,5 μl de solución de PNA, mezclar por rotación y poner el tubo en una gradilla en el baño de agua con agitación controlado termostáticamente.
5. Retirar 100 μl del control sin sustrato y distribuir en tubos de ensayo. Colocar el tubo de ensayo en una gradilla en el baño de agua con agitación controlado termostáticamente.

6. Añadir el sustrato a la incubación. El sustrato debería estar en una concentración inicial de 1 μM. El volumen de sustrato requerido en los 1,1625 ml de incubación que quedan se calcula como sigue:

$$\frac{\text{RMM} \times \text{volumen de incubación} \times \text{concentración inicial en incubación}}{1000 \times \text{concentración de la solución sustrato de reserva}}$$

N.B. El volumen de disolvente orgánico añadido no debería exceder el 0,1 % del volumen de incubación total.

5 7. Retirar 100 μl de mezcla de incubación en el tubo de ensayo para un control sin cofactor. Mezclar por rotación y poner en una gradilla en el baño de agua con agitación controlado termostáticamente.

8. Pre-incubar el tubo que contiene la mezcla de incubación, también el control positivo y los tubos sin cofactor en el baño de agua con agitación controlado termostáticamente ajustado a 37°C durante aproximadamente 5 minutos.

10 9. Añadir NADP para iniciar la reacción (75 μl a cada 1,1625 ml de mezcla de incubación, 12,5 μl al tubo de control positivo y 5 μl a un tubo sin sustrato) y tomar el primer punto temporal inmediatamente. El control positivo de PNA, el control sin cofactor y los tubos sin sustrato se incubaron durante el tiempo de incubación total.

15 10. Retirar alícuotas de 100 μl de hasta 9 puntos de muestreo diferentes desde 0 a 60 minutos (habitualmente 0, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos) y terminar la reacción. Pueden usarse tiempos de incubación más largos, pero, después de 120 minutos los microsomas se deterioran. La reacción puede terminarse mediante la adición de disolvente orgánico, ácido o base. Al final del proceso de incubación los controles sin cofactor y sin sustrato de forma similar terminan con el mismo reactivo.

11. Procedimiento de control positivo de PNA:

20 Después de que se haya tomado la muestra final, retirar el control positivo y añadir 1 ml de TCA al 20 % a este tubo. Preparar también un tubo que contenga 250 μl de un patrón de PNP a 50 μM y añadir un 1 ml de TCA al 20 %. Mezclar por rotación ambos tubos y dejarlo durante aproximadamente 5 minutos para permitir que la proteína precipite.

Centrifugar ambos tubos durante aproximadamente 5 minutos en un instrumento ajustado a 3500 rpm. Retirar 1 ml de sobrenadante y colocarlo en tubos de ensayo limpios, descartar el resto.

25 Añadir 1ml de NaOH 10 M al sobrenadante, mezclar por rotación y dejar reposar durante aproximadamente 5 minutos. Establecer el blanco del espectrofotómetro con agua destilada a 400 nm, después medir la absorbancia del patrón de PNP frente a agua destilada. La actividad de 4-nitroanisil O-demetilasa microsómica se calcula como sigue:

Cálculo de resultados

Absorbancia de la muestra x nmoles de PNP en el patrón (es decir 12,5 nmoles)

30
$$\frac{\text{Absorbancia de patrón de PNP} \times 60 \times 0,125}{\text{Absorbancia de la muestra} \times \text{nmoles de PNP en el patrón}} = \text{nmoles/min/nmol de P450}$$

El valor de la actividad de la incubación DEBE ser igual o mayor que el 85 % del valor medio del lote usado para la incubación para ser válido. Si este criterio no se cumple la incubación debe repetirse.

35 11. Analizar muestras (incluyendo control sin cofactor y sin sustrato) mediante un ensayo específico para el sustrato para determinar la cinética de desaparición.

Análisis de los datos

40 Los datos obtenidos usando el procedimiento descrito anteriormente pueden cuantificarse en términos de eliminación intrínseca (Clint) *in vitro* de sustratos. Siempre que la concentración del sustrato esté por debajo de Km, el metabolismo debería ser de 1^{er} orden proporcionando una representación lineal logarítmica de la desaparición de sustrato con el tiempo.

45 La semivida *in vitro* del sustrato puede determinarse mediante la representación del logaritmo natural (ln) de una medida de la concentración relativa de sustrato (por ejemplo relación fármaco/patrón interno) frente al tiempo y ajustando la línea de mejor ajuste a estos datos. El gradiente de esta línea es la constante de velocidad de primer orden (k) para la desaparición de sustrato y se determina por análisis de regresión. Esta constante de velocidad puede convertirse a la semivida de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\text{semivida } in vitro (t_{1/2}) = - \frac{\text{Ln}2}{k}$$

Como alternativa la constante de velocidad puede convertirse a una eliminación intrínseca (Clint) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Clint } (\mu\text{l}/\text{min}./\text{mg}) = (k/\text{concentración de proteína en incubación (mg/ml)}) \times 1000$$

Procedimientos de administración

5 Los compuestos de la invención dirigidos a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o por frecuencia de radio para este fin.

10 Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o los compuestos de la invención. La selección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

En consecuencia la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

20 Puede emplearse cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede usarse oral (incluyendo administración bucal y sublingual), rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral o vía intranasal.

25 La dosificación eficaz del ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, las características del mamífero a tratar (por ejemplo peso corporal), la afección que se trata y la gravedad de la afección que se trata. Dicha dosificación puede establecerse fácilmente por un experto en la materia.

30 Para el tratamiento de la disfunción sexual los compuestos de la presente invención se proporcionan en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,001 miligramos (mg) a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y especialmente de aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente como una dosis única por vía oral o como una pulverización nasal. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis total diaria de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas y puede, a la discreción del médico, quedar fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento.

40 Cuando se trata la obesidad, junto con diabetes y/o hiperglucemia, o por sí sola, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 100 mg y especialmente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionado en una dosis única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación prolongada. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,7 mg hasta aproximadamente 3500 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima.

50 Cuando se trata diabetes mellitus y/o hiperglucemia, así como otras enfermedades o trastornos para los que los compuestos de fórmula (I) son útiles, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionados en una dosis única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación prolongada. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,07 mg hasta aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

55 Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso queda fuera de este intervalo, tales como niños, ancianos y obesos.

60 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal, lingual o sublingual por la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas duras o blandas que contienen multi o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

- Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como agentes de carga en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión.
- 5 Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo a partir de un sobre.
- Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas de rápida disolución, de rápida disgregación tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).
- 10 Para las formas farmacéuticas de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma farmacéutica, más típicamente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa
- 15 sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma farmacéutica.
- Generalmente se usan aglutinantes para proporcionar cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.
- 20 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80 y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % al peso al 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido. Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en
- 25 peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.
- Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.
- Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.
- 35 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas pueden, como alternativa, granularse de forma húmeda, seca o en fusión, solidificarse en fusión o extrudirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; puede incluso estar encapsulada.
- 40 La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volumen 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas farmacéuticas de película delgada hinchables en agua o solubles en agua flexibles que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero que forma película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- 45 El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende del 1 % en peso al 80 % en peso, más típicamente del 20 % en peso al 50 % en peso, de los solutos. Compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta el 88 % en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de perlas de partículas múltiples.
- 50 El polímero que forma película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80 % en peso.
- Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromas y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes refrescantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.
- 60 Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan por secado por evaporación de películas acuosas delgadas que revisten un soporte de apoyo fracturable o papel. Esto puede realizarse en un horno de secado o túnel, típicamente un secador revestidor combinado o por liofilización o vacío.
- Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o

modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25 (2), 1-14 por Verma y col. (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasnovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente de un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma secada a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*D*-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, vía (intra)dérmica o vía transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración –véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección de microaguja o sin aguja (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, bien como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utiliza electrodinámica para producir una bruma fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o como gotas nasales. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

El contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersión, solubilización o prolongación de la liberación del compuesto activo, un propulsor o propulsores como disolvente(s) y un tensioactivo opcional, tal como sorbitán trioleato, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de su uso en una formulación de polvo seco o de suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento triturador apropiado, tal como molienda de chorro espiral, molienda de chorro de lecho fluidizado, procesamiento fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), envases blíster y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de comportamiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhídrida o estar en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

5 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención dirigidas a administración inhalada/intranasal.

10 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen, liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

15 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global típicamente estará en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

20 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, pueden incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

30 Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

35 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

40 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan ser generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y las vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como no de inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizador. Para este fin se usan de la forma más habitual alfa, beta y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

45 En la medida en que pueda ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, de las que al menos una contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

50 De este modo el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, de las que al menos una contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y un medio para conservar de forma separada dichas composiciones, tal como un contenedor, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es el blister familiar usado para el envase de comprimidos, cápsulas y similares.

55 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un así llamado recordatorio.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

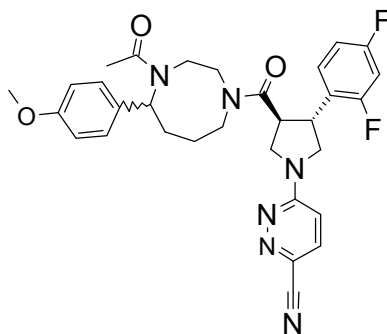
AP3	autopurificación
IQPA	ionización química a presión atmosférica
Arbocel®	agente de filtro

a	ancho
Celite®	agente de filtro
δ	desplazamiento químico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida
IE	ionización por electronebulización
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de 2-{1H-benzotriazol-1-il}-1,1,3,3-tetrametiluronio
EMBR	espectro de masas de baja resolución
m	multiplete
m/z	proporción masa:carga (pico de espectro de masas)
min	minutos
RMN	resonancia magnética nuclear
Prep.	preparación
TA	temperatura ambiente
s	singlete
TBTU	tetrafluoroborato de 2-{1H-benzotriazol-1-il}-1,1,3,3-tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano
t	triplete

Ejemplos

Los ejemplos 1-57 se prepararon de acuerdo con el esquema 1.

5 **Ejemplo 1: 6-[(3S,4R)-3-{[4-acetil-5-(4-metoxifenil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil}-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo**



A una solución del compuesto de la preparación 77 (45 mg, 0,084 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron piridina (27,3 μ l, 0,338 mmol) y cloruro de acetilo (12 μ l, 0,169 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Todavía había material de partida presente por lo que se añadió más cantidad de piridina (13,65 μ l, 0,169 mmol) y

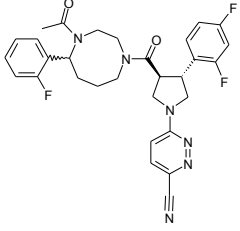
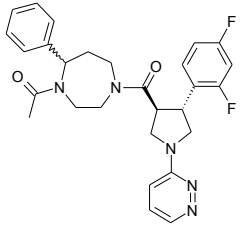
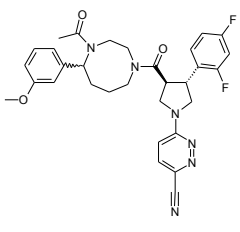
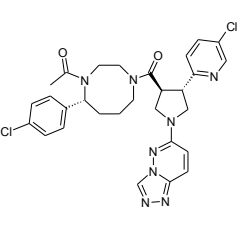
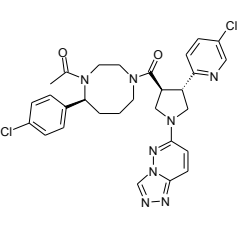
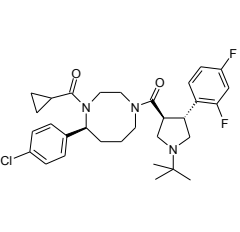
- 5 cloruro de acetilo (6 μ l, 0,084 mmol) y la agitación continuó durante 16 h más. La reacción se concentró al vacío, después se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0 a 95:5 a 90:10) dio 43 mg (89 %) del compuesto del título como una mezcla de epímeros en forma de una espuma de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,2-2,2 (4H, a, m), 2,2 (3H, s), 3,0-4,5 (11H, m), 5,1 (m, 1H), 6,7-7,2 (7H, m), 7,7 (1H, m), 7,9 (1H, m).

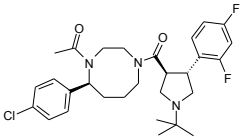
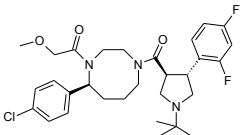
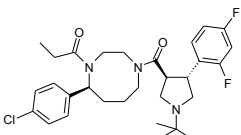
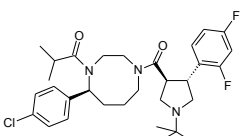
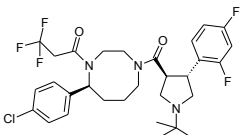
EMBR: m/z IQPA $^+$ 575 [MH $^+$].

Ejemplos 2-38

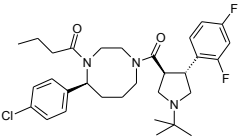
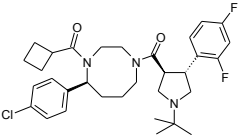
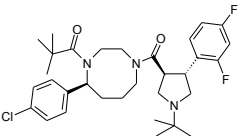
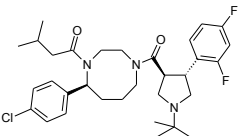
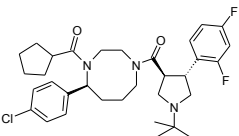
- 10 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 1 partiendo del cloruro del ácido carboxílico apropiado y el precursor apropiado como se enumera en la tabla.

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
2 ^A		563	-	76
3 ^A		506	2,39	68
4 ^A		575	-	75
5 ^B		593	3,06	87
6 ^B		593	3,22	86
7 ^B		558	2,61	70

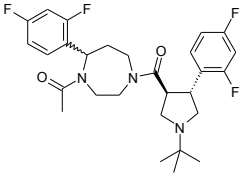
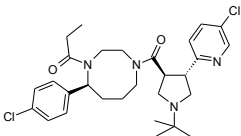
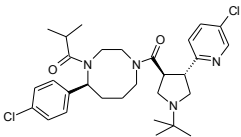
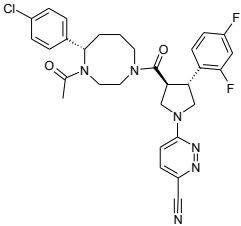
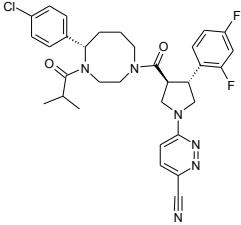
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
8 ^B		532	3,44	70
9 ^B		562	3,44	70
10 ^B		546	3,59	70
11 ^B		560	3,73	70
12 ^B		600	3,74	70

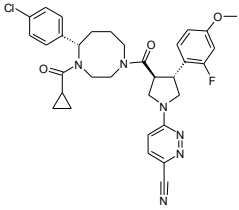
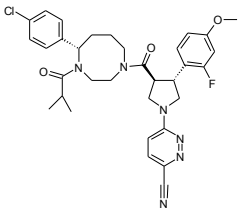
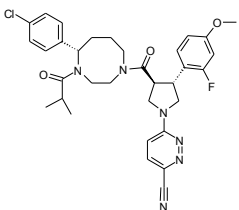
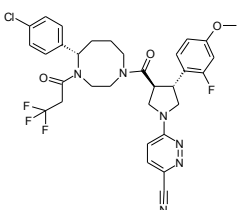
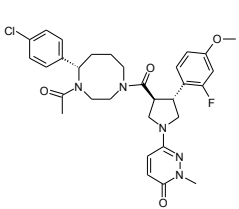
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
13 ^B		560	3,8	70
14 ^B		572	3,88	70
15 ^B		574	3,89	70
16 ^B		574	3,91	70
17 ^B		586	3,96	70

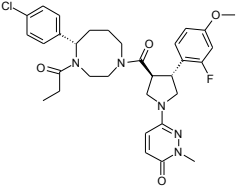
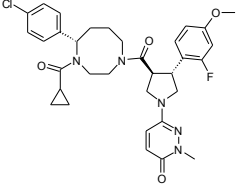
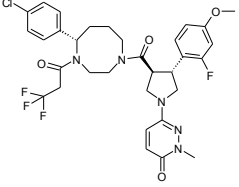
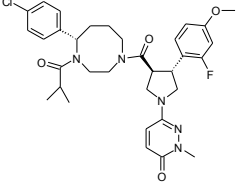
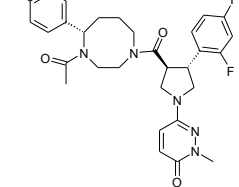
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
18 ^A		520	2,39	69
19 ^B		545	2,53	88
20 ^B		559	2,66	88
21 ^B		579	3,31	81
22 ^B		607	3,51	81

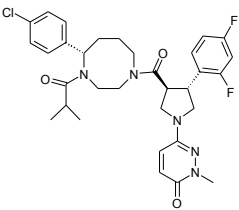
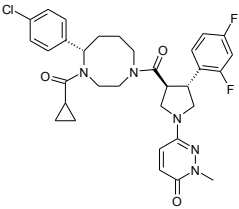
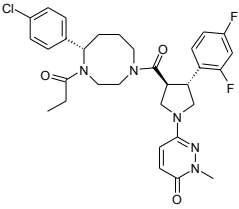
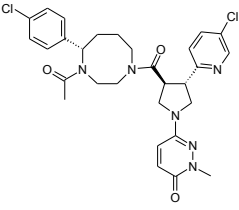
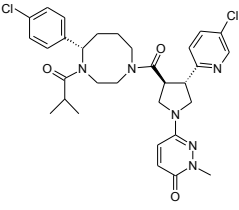
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
23 ^B		617	3,36	72
24 ^B		619	3,38	72
25 ^B		619	3,38	72
26 ^B		659	3,54	72
27 ^B		596	3,12	80

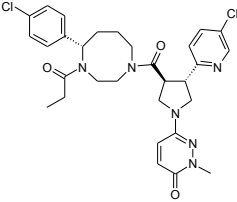
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
28 ^B		610	3,22	80
29 ^B		622	3,28	80
30 ^B		664	3,29	80
31 ^B		624	3,35	80
32 ^B		584	3,05	66

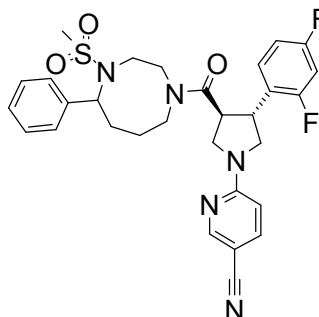
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
33 ^B		612	3,2	66
34 ^B		610	3,22	66
35 ^B		598	3,22	66
36 ^B		583	2,99	82
37 ^B		611	3,21	82

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
38 ^B		597	3,22	82
A = mezcla de epímeros; B = epímero individual				

Ejemplo 39: 6-[(3R,4S)-3-(2,4-difluorofenil)-4-[[4-(metilsulfonil)-5-fenil-1,4-diazocan-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]nicotinonitrilo



5

A una solución del compuesto de la preparación 73 (25 mg, 0,05 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (8 μ l, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. Todavía había presente material de partida por lo que se añadió DMAP catalítico (2 mg) y la agitación se continuó durante 16 h más. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0 a 95:5) dio 16 mg (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto del título es un epímero individual, pero con una configuración absoluta desconocida en el punto de sustitución de 5-fenilo.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,2-2,2 (4H, a, m), 2,34 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,4-4,4 (12H, m), 6,61 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,09 (1H, d), 7,35 (4H, m), 7,5 (1H, m), 7,73 (1H, m), 8,39 (1H, d). EMBR: IQPA⁺ m/z 580 [MH⁺].

15

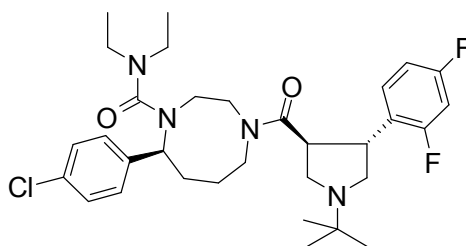
Ejemplos 40-43

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 39 usando cloruro de metanosulfonilo y el precursor apropiado como se enumera en la tabla.

Ejemplo	Estructura	EM ion MH+	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
40 ^C		580	-	74
41 ^A		590	-	91
42 ^A		542	2,54	68
43 ^A		556	2,46	69

A = mezcla de epímeros; C = epímero individual con configuración opuesta en el sitio de sustitución de 5-fenilo

Ejemplo 44: 4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-8S-(4-clorofenil)-N,N-dietil-1,4-diazocan-1-carboxamida



5

10

A una solución del compuesto de la preparación 70 (40 mg, 0,082 mmol) en piridina (1 ml) se le añadieron DMAP (50 mg, 0,41 mmol) y cloruro de dietilcarbamoilo (0,103 μ l, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un horno microondas a 120 °C durante 2 h después se enfrió a TA durante 16 h. La reacción se diluyó añadiendo una solución al 5 % de ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al 5 % de ácido cítrico (10 ml), una solución de carbonato ácido sódico (10 ml) y salmuera (10 ml),

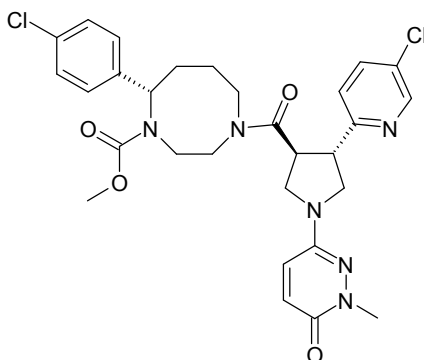
se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto que se purificó por AP3 (fr 2,68), obteniendo el compuesto del título (15 mg = rendimiento del 31 %). EMBR: IQPA⁺ m/z 589 [MH⁺].

Ejemplos 45-46

5 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 44 usando el cloruro de carbamoilo apropiado disponible en el mercado y el precursor apropiado como se enumera en la tabla.

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
45 ^B		607	3,45	90
46 ^B		603	2,54	70
B = epímero individual				

Ejemplo 47: 8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo

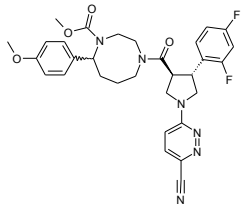
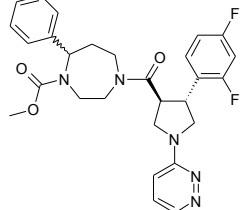
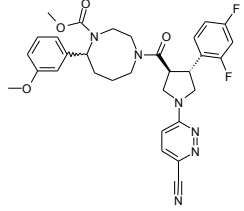
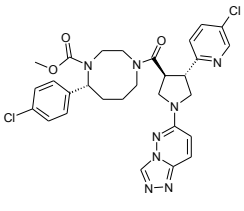
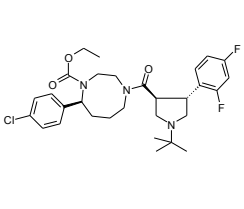
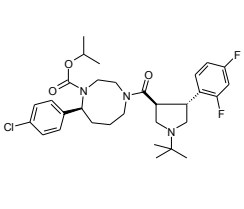


10 A una solución del compuesto de la preparación 82 (40 mg, 0,074 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (51 µl, 0,296 mmol) y cloroformiato de metilo (17 µl, 0,222 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó añadiendo una solución de carbonato potásico (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (gradiente de 98:2:0,2 a 80:20:3) dio 37 mg (83 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

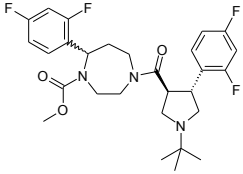
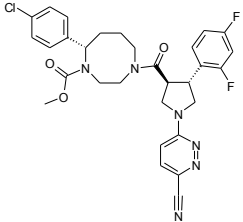
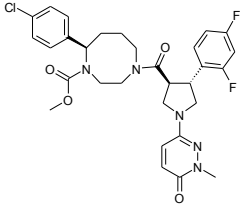
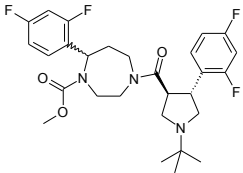
15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,10-1,30 (1H, m), 1,40-1,60 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,70-3,05 (2H, m), 3,35-4,10 (15H, m), 5,00-5,20 (1H, dd), 6,80-6,90 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,10-7,40 (4H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 8,00-8,10 (1H, s). EMBR: IE⁺ m/z 599 [MH⁺].

Ejemplos 48-57

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 47 usando el cloroformiato apropiado disponible en el mercado y el precursor apropiado como se enumera en la tabla.

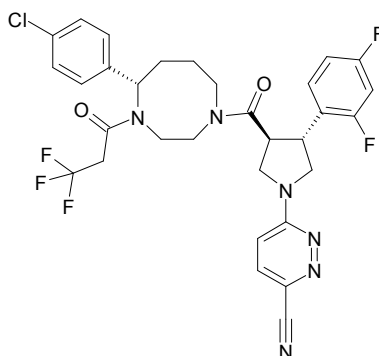
Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
48 ^A		591	-	77
49 ^A		522	2,54	68
50 ^A		591	-	75
51 ^B		609	3,36	87
52 ^B		562	2,59	70
53 ^B		576	2,92	70

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. Nº)
54 ^A		536	2,46	69
55 ^B		595	3,5	81
56 ^B		600	-	67
57 ^A		536	2,46	69
A = mezcla de epímeros; B = epímero individual				

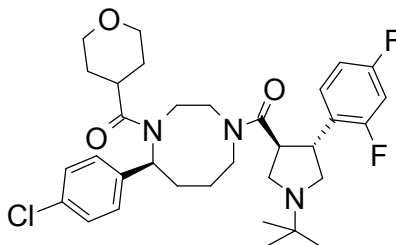
Los ejemplos 58-65 se prepararon de acuerdo con el esquema 2.

Ejemplo 58: 6-[(3S,4R)-3-[5S-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo



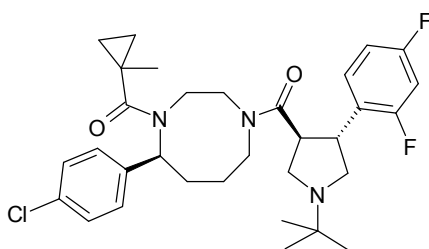
5 A una solución del compuesto de la preparación 81 (15 mg, 0,028 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron trietilamina (31 μ l, 0,224 mmol), ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (9 mg, 0,068 mmol) y HATU (32 mg, 0,084 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó añadiendo una solución de carbonato ácido sódico (2 ml) y se extrajo con DCM (2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por AP3 dio 3 mg (17 %) del compuesto del título. Fr de AP3 = 3,5. EMBR: IE^+ m/z 647 $[MH^+]$.

Ejemplo 59: 1-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-5S-(4-clorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-1,4-diazocano



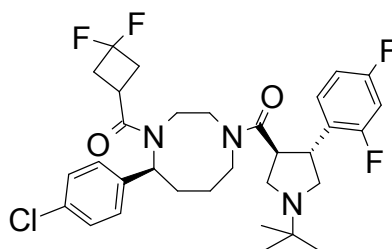
10 A una solución del compuesto de la preparación 70 (30 mg, 0,061 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron trietilamina (43 μ l, 0,43 mmol), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (21 mg, 0,122 mmol) y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (40 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se diluyó añadiendo una solución de carbonato ácido sódico (2 ml) y los extractos orgánicos divididos se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por AP3 dio 15 mg (rendimiento del 41 %) del compuesto del título (fr 3,43). EMBR: $IQPA^+$ m/z 602 $[MH^+]$.

Ejemplo 60: 1-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-5S-(4-clorofenil)-4-(1-metilciclopropilcarbonil)-1,4-diazocano



20 Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 59 usando el ácido carboxílico apropiado y el compuesto de la preparación 70. La purificación por AP3 dio 16,69 mg del compuesto del título (fr 3,66). EMBR: $IQPA^+$ m/z 572 $[MH^+]$.

Ejemplo 61: 1-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-5S-4-clorofenil)-4-[(3,3-difluorociclobutil)carbonil]-1,4-diazocano



5 A una solución del compuesto de la preparación 70 (30 mg, 0,061 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron trietilamina (34 μ l, 0,25 mmol), el reactivo PS-Mukaiyama (144 mg, 0,122 mmol) y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (8 mg, 0,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó añadiendo una solución de carbonato ácido sódico (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto que se purificó por AP3 (fr 2,74), obteniendo 1,6 mg (rendimiento del 4 %) del compuesto del título. EMBR: IQPA⁺ m/z 608 [MH⁺].

Ejemplos 62-65

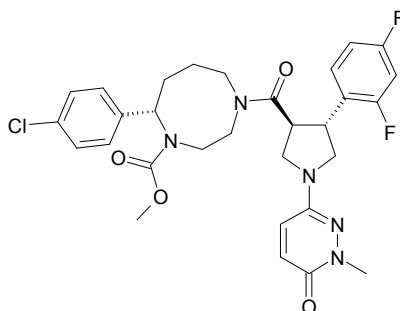
Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 61 usando el ácido carboxílico apropiado y el precursor como se enumera en la tabla.

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Prep. N°)
62 ^B		620	3,75	89
63 ^B		607	2,68	88
64 ^B		584	2,66	70
65 ^B		572	2,69	70
B = epímero individual				

10

Los ejemplos 66-105 se prepararon de acuerdo con el esquema 3.

Ejemplo 66: (8S-4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo

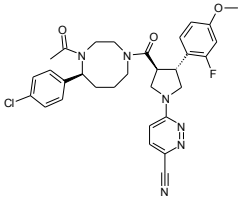
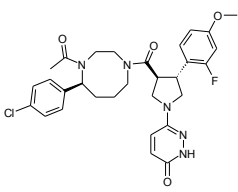
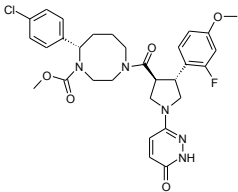
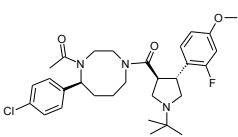
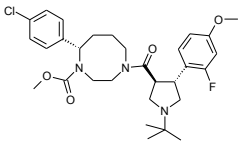
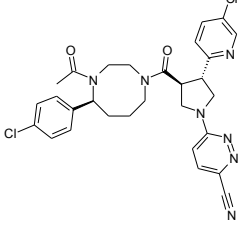


5 A una suspensión del compuesto de la preparación 60 (200 mg, 0,470 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron trietilamina (197 μ l, 1,41 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (83 mg, 0,542 mmol) y EDCI (113 mg, 0,589 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después, se añadió el compuesto de la preparación 15a y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución de ácido cítrico (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de carbonato ácido sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 10 0,88 (gradiente de diclorometano puro a 95:5:0,5) dio 234 mg (83 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

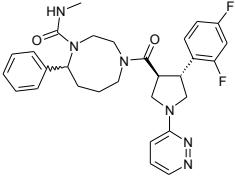
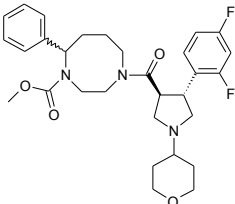
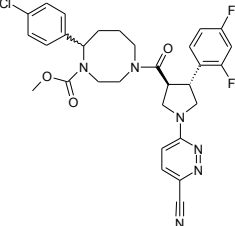
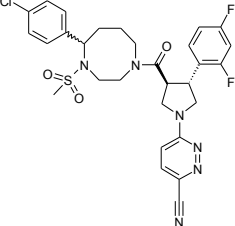
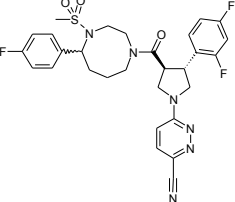
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,95-1,10 (1H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,85-3,05 (1H, m), 3,30-4,10 (15H, m), 4,95-5,15 (1H, dd), 7,10-7,35 (4H, m), 6,95-7,05 (4H, m), 7,40-7,50 (1H, m). EMBR: IE^+ m/z 600 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplos 67-97

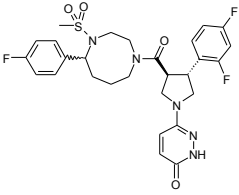
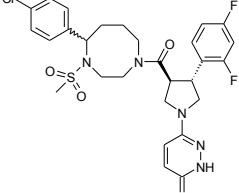
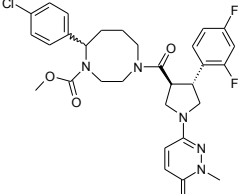
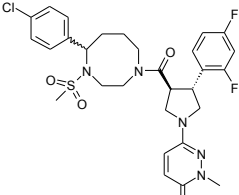
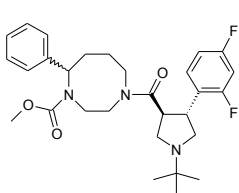
15 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 66 usando el ácido carboxílico apropiado y los precursores como se enumeran en la tabla.

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precusores (Prep. N°)
67 ^B		591	3,37	58 y 22b
68 ^B		582	3,04	55 y 22b
69 ^B		598	-	55 y 15a
70 ^B		544	2,6	57 y 22b
78 ^B		560	3,7	57 y 15a
72 ^B		578	3,42	65 y 22b

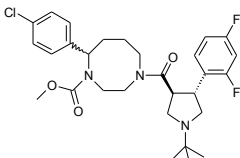
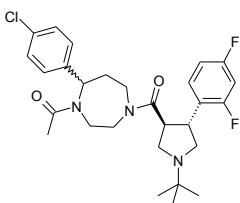
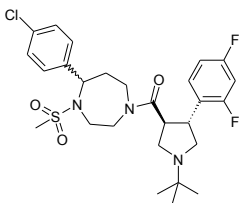
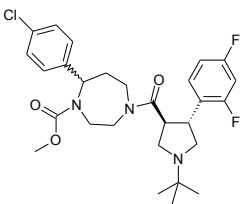
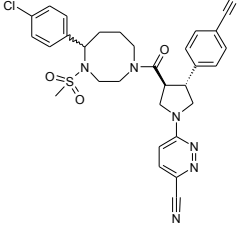
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursores (Prep. N°)
73 ^A		535	-	98 y 23
74 ^A		542	-	99 y 20
75 ^A		595	-	52 y 15
76 ^A		615	-	52 y 17
77 ^A		599	-	52 y 18

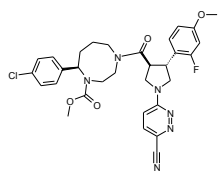
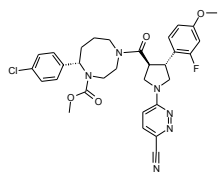
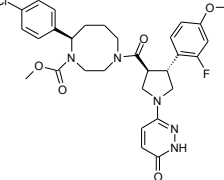
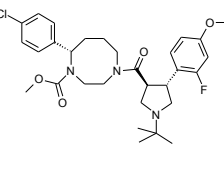
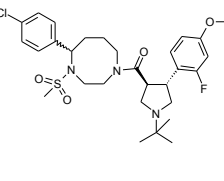
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursores (Prep. N°)
78 ^A		590	-	62 y 18
79 ^A		606	-	62 y 17
80 ^A		600	-	60 y 15
81 ^A		620	-	60 y 17
82 ^A		514	-	100 y 20

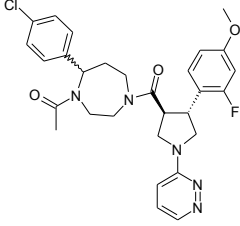
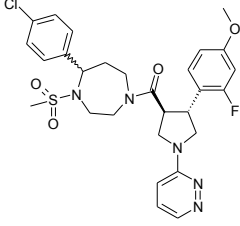
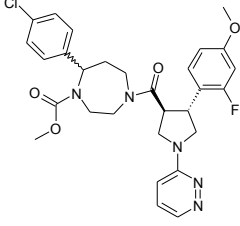
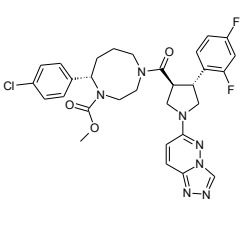
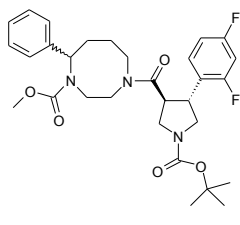
(continuación)

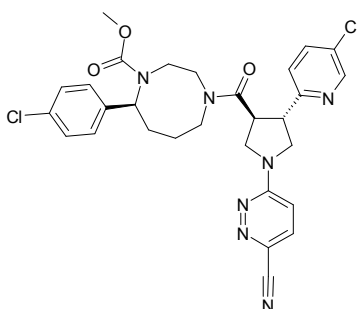
Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursores (Prep. N°)
83 ^A		548	-	100 y 15
84 ^A		518	2,45	100 y 26
85 ^A		554	2,55	100 y 24
86 ^A		534	2,66	100 y 25
87 ^A		604	-	64 y 17

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursores (Prep. N°)
88 ^B		607	3,76	58 y 15b
89 ^B		607	3,79	58 y 15a
90 ^B		598	-	55 y 15b
91 ^B		560	2,53	57 y 15a
92 ^A		580	-	57 y 17

(continuación)

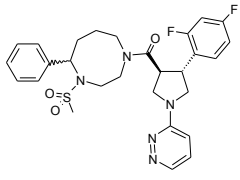
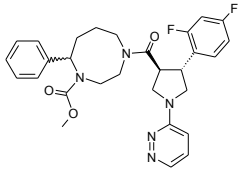
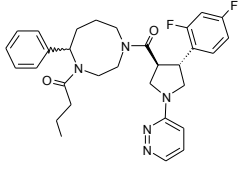
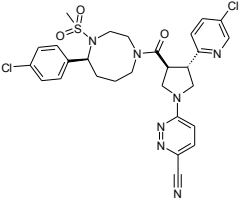
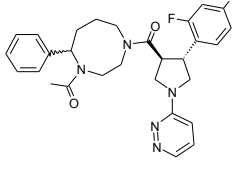
Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursores (Prep. N°)
93 ^A		552	2,59	63 y 26
94 ^A		588	2,63	63 y 24
95 ^A		568	2,69	63 y 25
96 ^B		610	-	61 y 15a
97 ^A		558	-	101 y 20
A = mezcla de epímeros; B = epímero individual				

Ejemplo 98: 8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-cianopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo

5 A una solución del compuesto de la preparación 65 (24 mg, 0,075 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (79 μ l, 0,46 mmol), HBTU (47 mg, 0,13 mmol) y el compuesto de la preparación 15a (40 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h después se diluyó añadiendo una solución de hidrogenocarbonato sódico (2 ml). Los extractos orgánicos separados se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto que se purificó por AP3 (fr 3,67), obteniendo 42 mg (rendimiento del 64 %) del compuesto del título. EMBR: IQPA⁺ m/z 594 [MH⁺].

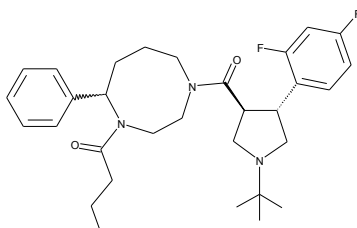
10 **Ejemplos 99-105**

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 98 partiendo de los precursores apropiados como se enumeran en la tabla.

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precusores (Prep. N°)
99 ^A		556	-	98 y 19
100 ^A		536	-	98 y 20
101 ^A		548	-	98 y 21
102 ^B		614	3,65	65 y 17a
103 ^A		520	-	98 y 22

A = mezcla de epímeros; B = epímero individual

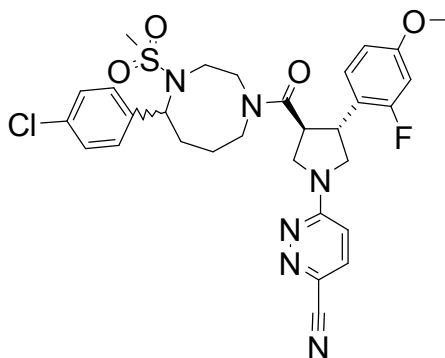
Ejemplo 104: 1-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-butiril-5-fenil-1,4-diazocano



5 A una solución del compuesto de la preparación 100 (24 mg, 0,075 mmol) en dimetilacetamida (1,25 ml) se le añadieron trietilamina (42 μ l, 0,30 mmol), TBTU (24 mg, 0,075 mmol) y el compuesto de la preparación 21 (12 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 $^{\circ}$ C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por AP3 (fr 3,68) dio 7 mg (rendimiento del 27 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de epímeros. EMBR: IQPA⁺ m/z 526 [MH⁺].

Los ejemplos 105-108 se prepararon de acuerdo con el esquema 4.

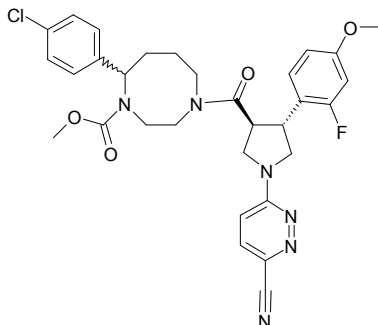
Ejemplo 105: 6-[(3S,4R)-3-[[5-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo



10 A una solución del compuesto de la preparación 92 (30 mg, 0,057 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 3-cloro-6-cianopiridazina (12 mg, 0,086 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (40 μ l, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó añadiendo una solución de carbonato ácido sódico (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) dio 25 mg (78 %) del compuesto del título como una mezcla de epímeros en forma de un sólido de color blanco.

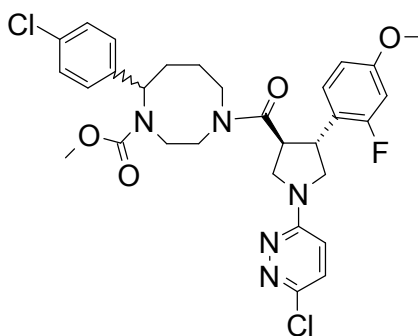
15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,19-2,47 (10H, m), 2,87-4,49 (12H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 6,52-6,69 (3H, m), 6,92-6,94 (2H, m), 7,09-7,37 (3H, m), 7,42-7,47 (1H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 627 [MH⁺].

20 **Ejemplo 106:** 8-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4S)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-cianopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo



25 Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 105 pero partiendo de 3-cloro-6-cianopiridazina y el compuesto de la preparación 93. EMBR: IQPA⁺ m/z 607 [MH⁺].

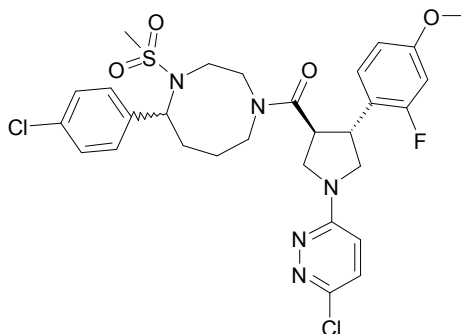
Ejemplo 107: 8-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo



5 A una solución del compuesto de la preparación 93 (65 mg, 0,13 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadieron 3,6-dicloropiridazina (58 mg, 0,39 mmol), fluoruro de cesio (20 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (54 μ l, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h y después se enfrió a TA durante 40 h. La reacción se diluyó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 25 ml) y se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,2) dio 73 mg (92 %) del compuesto del título como una mezcla de epímeros en forma de una espuma de color blanquecino.

10 RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,92-2,33 (5H, m), 2,56-3,76 (14H, m), 3,85-4,36 (3H, m), 4,85-5,20 (1H, m), 6,40-6,64 (3H, m), 6,77-6,89 (1H, m), 6,99-7,25 (5H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 616 [MH⁺].

Ejemplo 108: [5-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonyl)-1,4-diazocan-1-il]-[(3S,4R)-1-(6-cloro-piridazin-3-il)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-pirrolidin-3-il]-metanona

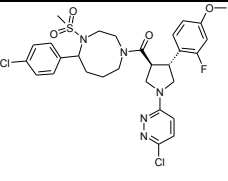
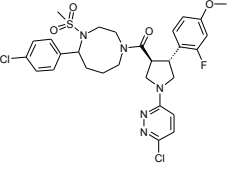


15 Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 107 pero partiendo de 3,6-dicloropiridazina y el compuesto de la preparación 92. EMBR: IQPA⁺ m/z 636 [MH⁺].

Ejemplos 109-110

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 107 usando 3,6-dicloropiridazina y el precursor apropiado como se enumera en la tabla.

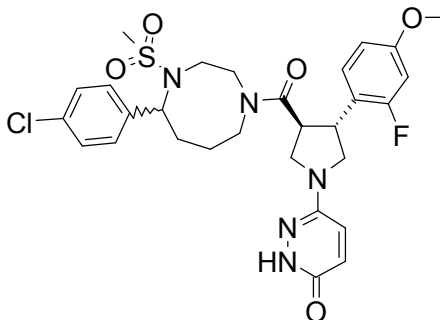
20

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
109 ^C		636	94
110 ^D		636	95

C = epímero individual de configuración absoluta desconocida en el sitio de sustitución de cloro-fenilo;
D = epímero individual de configuración opuesta en el sitio de sustitución de cloro-fenilo con respecto al compuesto del ejemplo 109

Los ejemplos 111-114 se prepararon de acuerdo con el esquema 5.

5 **Ejemplo 111:** 6-[[**(3S,4R)**-3-[[5-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona



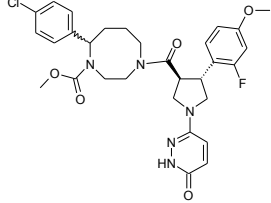
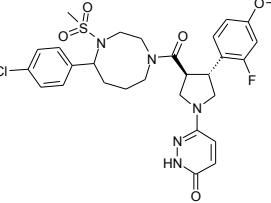
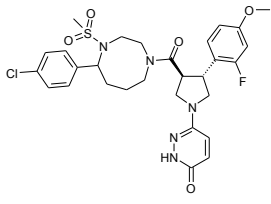
10 El compuesto del ejemplo 108 (100 mg, 0,157 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml). La solución resultante se desgasificó por completo y se agitó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó añadiendo una solución de hidrogenocarbonato de sodio (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (92,5:7,5:0,75) dio 90 mg (93 %) del compuesto del título como una mezcla de epímeros en forma de una espuma de color blanquecino.

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 81,09-2,53 (8H, m), 2,91-3,23 (1H, m), 3,34-4,38 (14H, m), 6,60-6,77 (2H, m), 6,83-7,09 (2H, m), 7,26-7,40 (5H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 618 [MH⁺].

Ejemplos 112-114

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 111 partiendo del precursor apropiado como se enumera en la tabla.

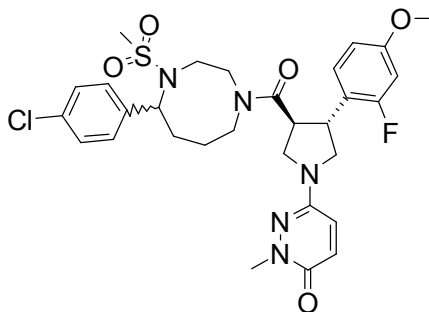
20

Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Ejemplo N°)
112 ^A		598	107
113 ^D		618	109
114 ^E		618	110

A = mezcla de epímeros; D = epímero individual de configuración absoluta desconocida en el sitio de sustitución de clorofenilo; E = epímero individual de configuración opuesta en el sitio del sustituyente de clorofenilo con respecto al ejemplo 113

Los ejemplos 115-119 se prepararon de acuerdo con el esquema 6.

5 **Ejemplo 115:** 6-[[[(3S,4R)-3-[[5-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonyl)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



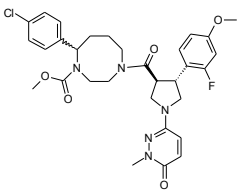
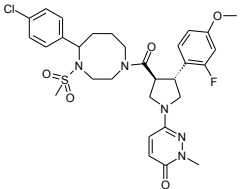
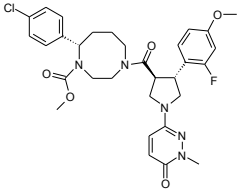
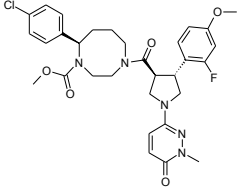
10 A una solución del compuesto del ejemplo 111 (45 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron bromuro de litio (7,6 mg, 0,087 mmol) y hexametildisilazida sódica (16 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (5,4 µl, 0,087 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 24 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó añadiendo una solución de hidrogenocarbonato de sodio (20

ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se concentraron al vacío dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) dio 46 mg (59 %) del compuesto del título como una mezcla de epímeros en forma de una espuma.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,09-1,34 (2H, m), 1,43-2,53 (6H, m), 2,85-3,23 (1H, m), 3,34-4,38 (17H, m), 6,60-6,76 (2H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,01-7,09 (2H, m), 7,24-7,40 (5H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 632 [MH⁺].

Ejemplos 116-119

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 121 partiendo del precursor apropiado como se enumera en la tabla.

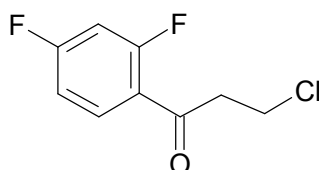
Ejemplo	Estructura	EM ion MH +	Fr de AP3	Precursor (Ejemplo N°)
116 ^A		612	-	112
117 ^D		632	3,46	113
118 ^B		612	-	69
119 ^B		612	-	90

A = mezcla de epímeros; B = epímero individual; D = epímero individual de configuración absoluta desconocida en el sitio de sustitución de clorofenilo

10

Preparaciones

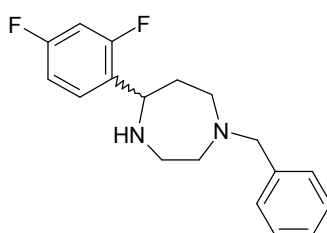
Preparación 1: 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propan-1-ona



5 A una mezcla agitada de cloruro de aluminio (III) (11,70 g, 88,0 mmol) en 1,3-difluorobenceno (21 ml) a TA se le añadió cloruro de 3-cloropropionilo (4,0 ml, 41,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a TA y se vertió en una mezcla de hielo/ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml). Después de agitación vigorosa, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 8,68 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color naranja.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,35-3,45 (2H, t), 3,80-3,90 (2H, t), 6,80-6,90 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,90-8,00 (1H, m).

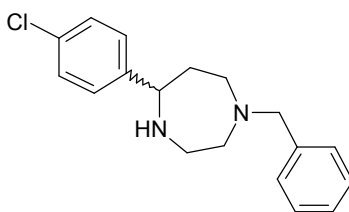
10 Preparación 2: (±)-1-bencil-5-(2,4-difluorofenil)-1,4-diazepano



15 Una solución de N-benciletilendiamina (2,50 g, 16,64 mmol) en 4-metil-pentan-2-ona (50 ml) se dejó en agitación a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 3 h. La solución se enfrió a TA y se añadieron trietilamina (3,48 ml, 25,0 mmol) y el compuesto de la preparación 1 (3,75 g, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de propan-2-ol y agua (50 ml, 95:5) y se agitó a TA durante 16 h. Se añadió borohidruro sódico (1,50 g, 39,65 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La reacción se diluyó añadiendo agua (100 ml) y el propan-2-ol se retiró al vacío. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (gradiente de 98:2:0,2 a 80:20:3) dio 2,28 g (45 %) del compuesto del título racémico en forma de un aceite de color amarillo.

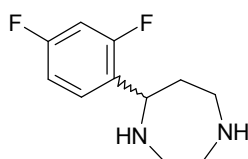
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,85-1,95 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,68 (2H, s), 4,25-4,35 (1H, m), 6,70-6,80 (1H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 7,40-7,50 (1H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 303 [MH⁺].

25 Preparación 3: (±)-1-bencil-5-(4-clorofenil)-1,4-diazepano



Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de preparación 2 partiendo de N-benciletilendiamina pero usando 3-cloro-1-(4-clorofenil)propan-1-ona disponible en el mercado. EMBR: IQPA⁺ m/z 300 [MH⁺].

Preparación 4: (±)-5-(2,4-difluorofenil)-1,4-diazepano



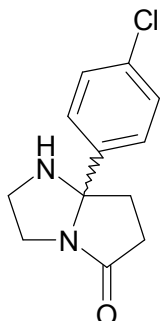
30 A una solución del compuesto de la preparación 2 (220 mg, 0,728 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió catalizador hidróxido de paladio (II) al 20 % sobre de carbón (102 mg, 0,146 mmol) y formiato amónico (229 mg, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La solución se enfrió a TA y el catalizador se retiró por filtración en una atmósfera de nitrógeno usando Arbocel®. El catalizador se lavó con 15 ml más de etanol y los filtrados combinados se concentraron al vacío, dando 172 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en bruto

35

(racémico) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,85-1,95 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,85-3,05 (4H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,40-7,50 (1H, m). EMBR: IQPA $^+$ m/z 213 [MH^+].

Preparación 5: (\pm)-[7a-(4-clorofenil)hexahidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-5-ona}



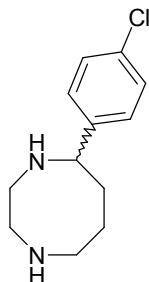
5

A una solución de ácido 3-(4-clorobenzoil)propiónico (40 g, 190 mmol) en xileno (250 ml) se le añadieron etilendiamina (22,6 g, 376 mol) y ácido clorhídrico 12 M (0,500 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo en Dean-Stark durante 12 h y se enfrió a TA. El sólido se recogió por filtración y se lavó con xileno, dando el residuo en bruto. Este se disolvió en DCM (400 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío dando 36,6 g (62 %) del compuesto del título racémico en forma de un sólido de color beige.

10

RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl) δ 2,22-2,35 (2H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 2,78-2,95 (3H, m), 3,27-3,34 (1H, m), 3,68-3,77 (1H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,42-7,46 (7,42-7,46 (2H, m). EMBR: IQPA $^+$ m/z 237 [MH^+].

Preparación 6: (\pm)-[5-(4-clorofenil)-1,4-diazocano]

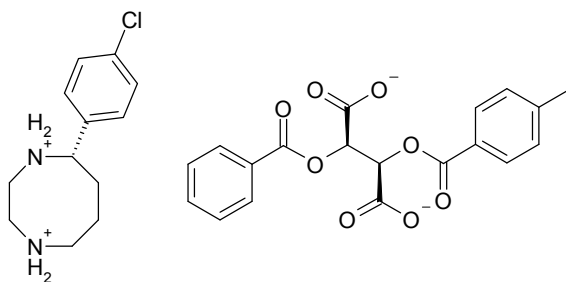


15 Se añadió hidruro de litio y aluminio (3,21 g, 84,5 mmol) a un matraz que contenía el compuesto de la preparación 5 (5,00 g, 21,1 mmol) y se añadió éter dietílico (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y después a reflujo durante 72 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió añadiendo agua (3,2 ml), una solución de hidróxido sódico 2 M (3,2 ml) y agua (9,6 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con éter dietílico (25 ml). El filtrado se concentró al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (75:25:2,5) dio 2,3 g (45 %) del compuesto del título racémico en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl) δ 1,56-1,83 (3H, m), 1,96-2,04 (1H, m), 2,74-3,10 (6H, m), 3,84-3,88 (1H, m), 7,26-7,31 (4H, m). EMBR: IQPA $^+$ m/z 225 [MH^+].

Preparaciones 7-11

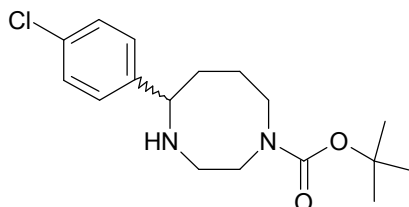
25 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento de las preparaciones 5 y 6 partiendo de etilendiamina y ácidos propiónicos disponibles en el mercado análogos a los usados en la preparación 5. Cada compuesto se obtuvo en forma de un racemato.



12c

Por lo tanto, se disolvieron 5,0 g del compuesto racémico de la preparación 6 en éter terc-butilmetílico (150 ml), la solución se calentó a 57 °C después se evaporaron 75 ml del disolvente a presión atmosférica. Se añadieron 45 ml de etanol y se evaporaron 65 ml más de la solución. Con refrigeración a 45 °C, se cargaron en una porción 8,2 g de ácido di-p-toluoil-L-tartárico, la suspensión se calentó de nuevo a 45 °C y la solución se dejó enfriar a 20 °C durante tres horas antes de la granulación durante 13 h más. La filtración dio la sal di-p-toluoil-L-tartrato 12c (8,5 g) en forma de un sólido de color blanco que, tras la recrystalización repetida al 10 % v/v de agua en metanol, dio un material de >98 % de ee. La configuración absoluta, mostrada por cristalografía de rayos X, era el enantiómero S de diazocano. El análisis por HPLC quiral del 12c "de base libre" mostró que este se correspondía con el enantiómero 12a.

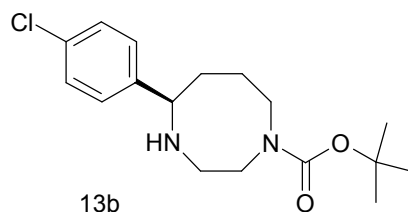
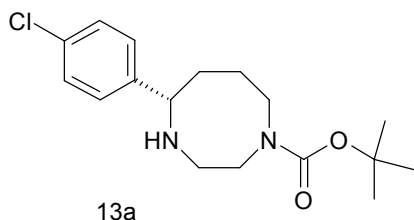
Preparación 13: (±)-5-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-carboxilato de terc-butilo



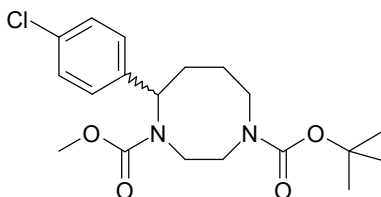
Se añadió trietilamina (0,285 ml, 2,05 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 6 (460 mg, 2,05 mmol) en THF (10 ml), se añadió dicarbonato de di-t-butilo (536 mg, 2,46 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó añadiendo una solución de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc dio 419 mg (63 %) del compuesto del título racémico en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,49 (9H, m), 1,54-1,70 (2H, m), 1,74-1,81 (1H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 2,97-3,12 (2H, m), 3,29-3,51 (1H, m), 3,59-3,69 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,82-3,96 (1H, m), 7,23-7,28 (4H, m). EMBR: IE⁺ m/z 325 [MH⁺].

Los enantiómeros 13a y 13b se prepararon de forma similar partiendo de los compuestos de las preparaciones 12a y 12b, respectivamente.



Preparación 14: (±)-5-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-metilo

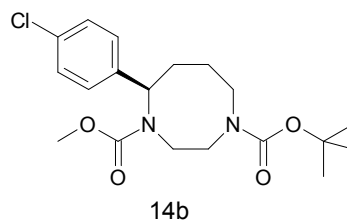
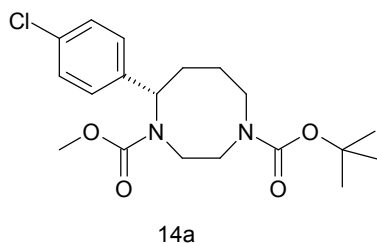


A una solución agitada del compuesto de la preparación 13 (469 mg, 1,44 mmol) en piridina (15 ml) se le añadieron trietilamina (805 μl, 5,77 mmol), cloroformiato de metilo (781 μl, 10,12 mmol) y DMAP (352 mg, 2,88 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió añadiendo una solución de carbonato potásico (10 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (15 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío,

dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando pentano:acetato de etilo (gradiente de 3:1 a EtOAc puro) dio 322 mg (58 %) del compuesto del título racémico en forma de un aceite incoloro.

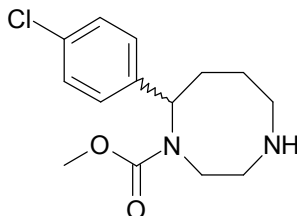
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35-1,50 (9H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,05-2,30 (1H, m), 2,85-3,15 (3H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,80 (3H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 5,00-5,35 (1H, m), 7,05-7,30 (4H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 283 [M - Boc + H]⁺.

Los enantiómeros 14a y 14b se prepararon de forma similar partiendo de los compuestos de preparaciones 13a y 13b, respectivamente.



10

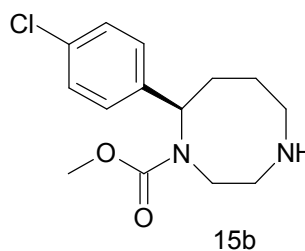
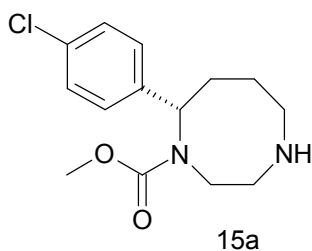
Preparación 15: (±)-8-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo



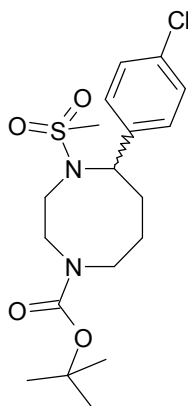
15 A una solución agitada del compuesto de la preparación 14 (322 mg, 0,841 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con una solución de carbonato potásico (15 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando 230 mg (97 %) del compuesto del título racémico en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,75-2,05 (2H, m), 2,25-2,40 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,05-3,25 (2H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 5,05-5,30 (1H, dd), 7,10-7,30 (4H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 283 [MH]⁺.

20 Los enantiómeros 15a y 15b se prepararon de forma similar partiendo de los compuestos de las preparaciones 14a y 14b, respectivamente.



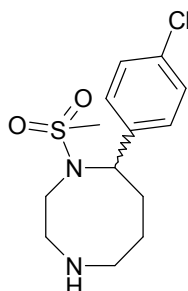
Preparación 16: (±)-5-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonyl)-1,4-diazocan-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se añadió DMAP (2,67 g, 21,9 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 13 (2,37 g, 7,30 mmol) en piridina (20 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,69 ml, 21,9 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó añadiendo una solución al 10 % de ácido cítrico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico al 10 % (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando pentano:acetato de etilo (1:1) dio 1,69 g (58 %) del compuesto del título racémico en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,49 (9H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,98-2,06 (1H, m), 2,12-2,30 (1H, m), 2,40-2,43 (3H, m), 3,11-3,30 (1H, m), 3,34-3,46 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,73-3,89 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,91-4,98 (1H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 403 [MH⁺].

Preparación 17: Clorhidrato de (±)-8-(4-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-1,4-diazocano

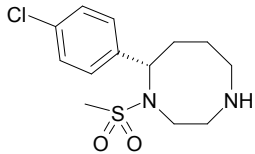
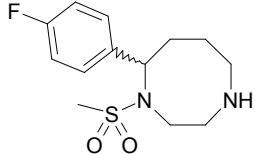
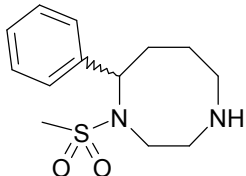
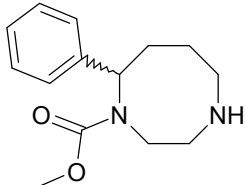
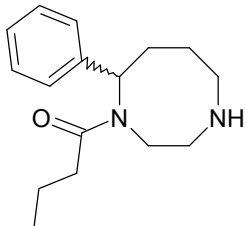
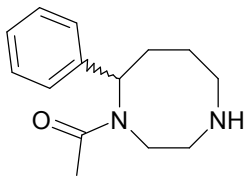
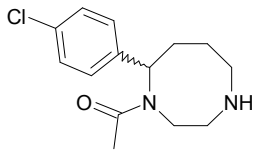
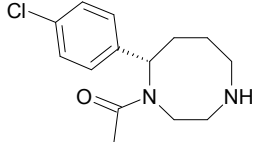


15 Se añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml, 80 mmol) al compuesto de la preparación 16 (1,69 g, 4,19 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La reacción se concentró al vacío, dando 1,42 g (100 %) del compuesto del título racémico en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92-2,12 (2H, m), 2,22-2,43 (4H, m), 2,86-3,01 (1H, m), 3,36-3,80 (5H, m), 4,14-4,26 (1H, m), 4,49-5,07 (1H, m), 7,30-7,39 (4H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 303 [MH⁺].

Preparaciones 17a-26

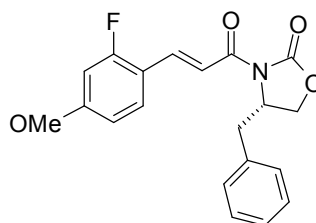
20 Estos compuestos se prepararon mediante los procedimientos de las preparaciones 13-17, partiendo de los precursores apropiados como se enumeran en la tabla.

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
17a ⁽¹⁾		302	12a
18 ⁽²⁾		287	11
19 ⁽²⁾		269	7
20 ⁽²⁾		249	7
21 ⁽²⁾		261	7
22 ⁽²⁾		233	7
22a ⁽²⁾		266	6
22b ⁽¹⁾		266	12a

(continuación)

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
23 ⁽²⁾		248	7
24 ⁽²⁾		288	97
25 ⁽²⁾		268	97
26 ⁽²⁾		252	97

(1) enantiómero individual; (2) racémico

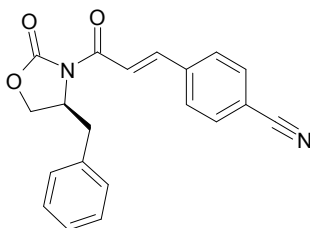
Preparación 27: (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-enil]-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A una solución de ácido 2-fluoro-4-metoxicinámico disponible en el mercado (16,5 g, 84,1 mmol) en DCM (100 ml) a 4 °C se le añadió DMF (0,1 ml) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de oxalilo (14,8 ml, 170 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 100 ml), dando el intermedio de cloruro de ácido en bruto. El cloruro de ácido se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de (s)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (14,3 g, 80,7 mmol), cloruro de litio (17,8 g, 421 mmol) y trietilamina (58,8 ml, 421 mmol) en DCM (100 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h, después se diluyó añadiendo agua (100 ml) y se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se repartió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. Este residuo se trituró en éter dietílico (150 ml). La filtración dio 20 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido

de color beige.

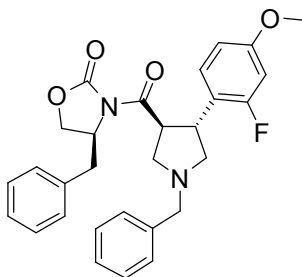
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,82-2,88 (1H, m), 3,36-3,40 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,18-4,27 (2H, m), 4,77-4,83 (1H, m), 6,63-6,67 (1H, m), 6,72-6,76 (1H, m), 7,23-7,37 (5H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 8,01-8,05 (1H, m). EMBR: IQPA^+ m/z 356 $[\text{MH}^+]$.

5 **Preparación 28: (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(4-cianofenil)prop-2-enil]-1,3-oxazolidin-2-ona**



Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 27, pero partiendo con ácido 4-cianocinámico disponible en el mercado. EMBR: IQPA^+ m/z 333 $[\text{MH}^+]$.

10 **Preparación 29: (4S)-4-bencil-3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona**



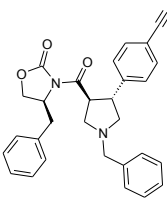
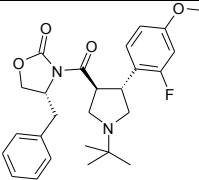
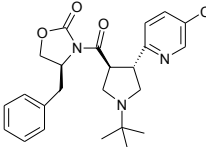
15 A una solución del compuesto de la preparación 27 (20 g, 56,3 mmol) en DCM (200 ml) a 5 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,347 ml, 67,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina disponible en el mercado (16 g, 67,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 64 h y después se diluyó añadiendo una solución de carbonato ácido sódico (100 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:diclorometano (1:1) dio 12 g (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite y en forma del diastereoisómero individual mostrado.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,70-2,89 (3H, m), 3,12-3,28 (3H, m), 3,59-3,80 (5H, m), 4,09-4,26 (3H, m), 4,29-4,39 (1H, m), 4,64-4,72 (1H, m), 6,56-6,62 (1H, m), 6,65-6,70 (1H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,21-7,40 (9H, m). EMBR: IQPA^+ m/z 489 $[\text{MH}^+]$.

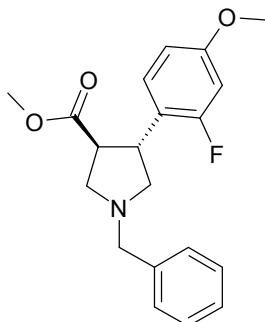
Preparaciones 30-32

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento de la preparación 29 usando el precursor o precursores apropiados como se enumera en la tabla. Cada compuesto se obtuvo en forma de un diastereoisómero individual.

25

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor o Precursores (Prep. N°)
30		466	28
31		455	27
32		441	102 y 103

Preparación 33: (3S,4R)-1-bencil-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

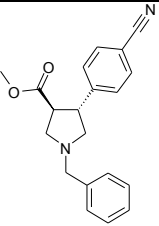
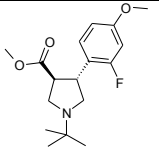
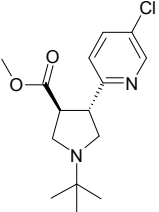


- 5 A una solución agitada del compuesto de la preparación 29 (12,00 g, 24,56 mmol) en metanol anhidro (100 ml) a TA se le añadió en porciones trifluorometanosulfonato de samario (III) (1,17 g, 1,96 mmol). La reacción se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando pentano:acetato de etilo (gradiente de 4:1 a 1:1) dio 6,50 g (77 %) del compuesto del título como un enantiómero individual en forma de un
- 10 aceite de color amarillo pálido.

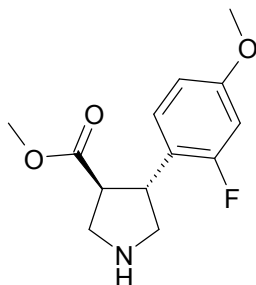
RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 2,55-2,65 (1H, m), 2,90-3,05 (3H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,60-3,65 (4H, m), 3,70-3,85 (5H, m), 6,60-6,65 (1H, d), 6,70-6,75 (1H, d), 7,20-7,40 (6H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 344 [MH]⁺.

Preparaciones 34-36

- 15 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento de la preparación 33 usando el precursor que se enumera en la tabla. Cada compuesto se obtuvo en forma de un enantiómero individual.

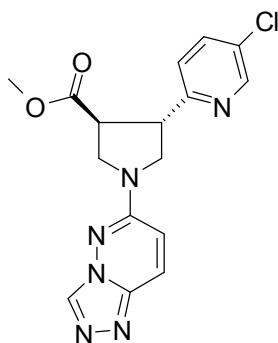
Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
34		321	30
35		310	31
36		296	32

Preparación 37: (3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



- 5 A una solución del compuesto de la preparación 33 (1,8 g, 5,2 mmol) en metanol (20 ml) se le añadieron hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón (180 mg) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (2,94 ml, 26,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 h y después se enfrió a TA. La reacción se filtró sobre Arbocel® lavando con metanol. El filtrado se concentró al vacío, obteniendo 1,30 g (rendimiento del 98 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,83-2,89 (1H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 3,20-3,25 (1H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,64-6,72 (2H, m), 7,20-7,24 (1H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 254 [MH⁺].

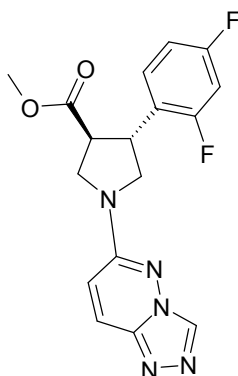
Preparación 38: (3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



5 A una solución del compuesto de la preparación 104 (970 mg, 3,50 mmol) en n-butanol (20 ml) se le añadió diisopropiletilamina (2,44 ml, 14,0 mmol) seguido de 6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (811 mg, 5,25 mmol). La solución resultante se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre salmuera (30 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (95:5) dio 1,53 g (100 %) del compuesto del título como un enantiómero individual en forma de un sólido oleoso.

10 RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD) δ 3,65 (3H, s), 3,67-3,84 (3H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,03-4,10 (2H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,86-7,91 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m), 8,95 (1H, s). EMBR: IQPA⁺ m/z 359 [MH⁺].

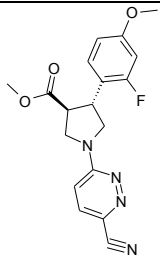
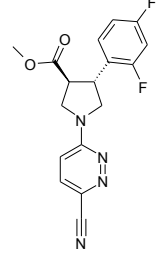
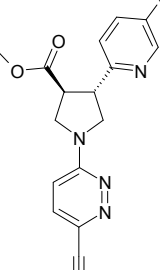
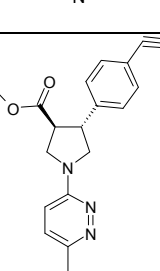
Preparación 39: (3S,4S)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



15 Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 38, partiendo del mismo cloro-heterociclo y el compuesto de la preparación 105. EMBR: IQPA⁺ m/z 360 [MH⁺].

Preparaciones 40-43

20 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 105 partiendo de la 3-cloro-6-cianopiridazina disponible en el mercado y el precursor apropiado como se enumera en la tabla. Cada compuesto se obtuvo en forma de un enantiómero individual.

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
40		357	37
41		345	105
42		343	104
43		334	96

Preparaciones 44-45

5 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 107 partiendo de la 3,6-dicloropiridazina disponible en el mercado y el precursor apropiado como se enumera en la tabla. Cada compuesto se obtuvo en forma de un enantiómero individual.

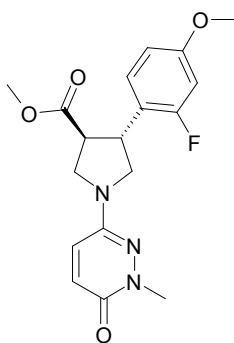
Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
44		365	37
45		353	105

Preparaciones 46-47

5 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 111 calentando a reflujo en ácido acético los compuestos de las preparaciones 44 y 45 respectivamente. Cada compuesto se obtuvo en forma de un enantiómero individual.

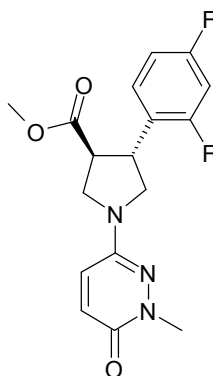
Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
46		348	44
47		336	45

Preparación 48: (3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



Este compuesto se preparó en forma de un enantiómero individual mediante el procedimiento del ejemplo 115 usando el compuesto de la preparación 46. EMBR: IQPA⁺ m/z 362 [MH]⁺.

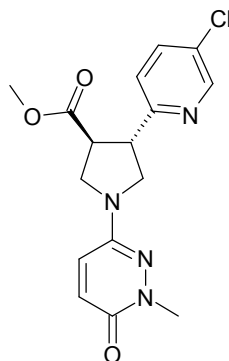
5 **Preparación 49: (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo**



10 A una suspensión agitada del compuesto de la preparación 105 (25,27 g, 82 mmol) y 6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona {*Helvetica Chimica Acta*; (1954), 37, 837-48} (12,0 g, 83,0 mmol) en tolueno desgasificado (500 ml) a TA se le añadieron carbonato de cesio (111 g, 339 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)-bis[difenilfosfina] (6,23 g, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se purgó dos veces con nitrógeno. Se añadió diacetato de paladio (II) (813 mg, 3,62 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 115 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida y el residuo se lavó con 20 ml de tolueno. El filtrado se concentró al vacío, dando el residuo del producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando heptano:acetato de etilo (gradiente de 7:3 de EtOAc puro a EtOAc:MeOH, 95:5) dio 23,85 g (83 %) del compuesto del título en forma de un
15 aceite de color amarillo.

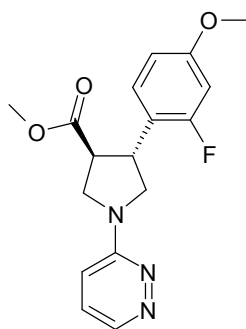
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,30-3,40 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,62-3,70 (1H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 6,75-6,95 (4H, m), 7,15-7,25 (1H, m). EMBR: IQPA⁺ m/z 350 [MH]⁺.

Preparación 50: (3S,4R)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



20 Este compuesto se preparó en forma de un enantiómero individual mediante el procedimiento de la preparación 49 usando el mismo cloro-heterociclo y el compuesto de la preparación 104. EMBR: IQPA⁺ m/z 348 [MH]⁺.

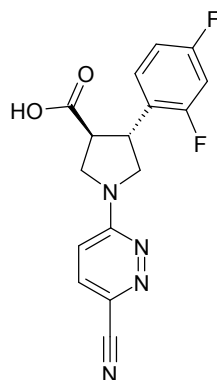
Preparación 51: (3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



5 A una suspensión agitada del compuesto de la preparación 44 (407 mg, 1,11 mmol) en metanol (5 ml) se le añadieron catalizador de hidróxido de paladio (II) al 20 % sobre carbón (27 mg, 0,189 mmol) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (438 μ l, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a TA durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración en una atmósfera de nitrógeno usando Arboce[®]. El catalizador se lavó con 10 ml más de metanol y los filtrados combinados se concentraron al vacío, dando 438 mg (rendimiento cuantitativo) del producto en bruto en forma de un aceite incoloro que se usó directamente en la hidrólisis del éster de la preparación 63.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,45-3,55 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,90-4,05 (2H, m), 4,05-4,25 (1H, m), 6,60-6,70 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, t), 7,20-7,25 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 8,60-8,65 (1H, d). EMBR: IE⁺ m/z 332 [MH⁺].

Preparación 52: ácido (3S,4R)-1-(6-cianopiridazin-3-il)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



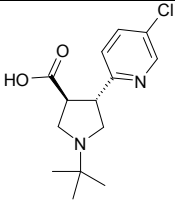
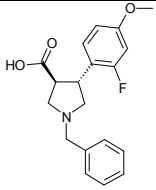
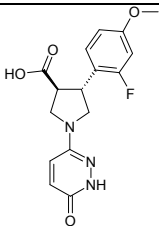
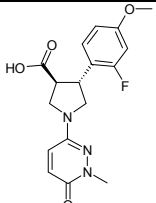
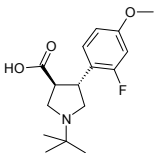
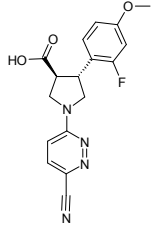
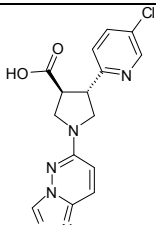
15 A una solución agitada del compuesto de la preparación 41 (3,82 g, 11,1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (50 ml) a 5 °C se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (9,98 ml, 9,98 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 16 h a TA, después se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (4,99 ml, 9,98 mmol) y se concentró al vacío. El residuo del producto en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 50 ml), dando 3,97 g (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color crema, conteniendo un equivalente de un subproducto de cloruro sódico.

20 RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 3,40-3,50 (2H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,85-4,20 (3H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,80-7,85 (1H, d). EMBR: IQPA⁺ m/z 331 [MH⁺].

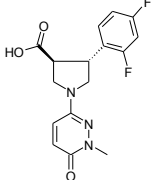
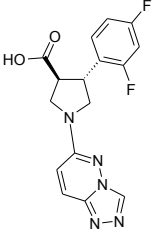
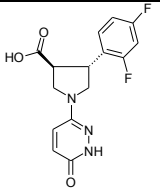
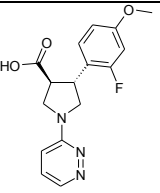
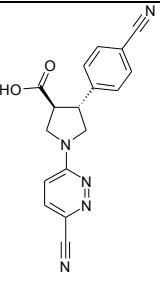
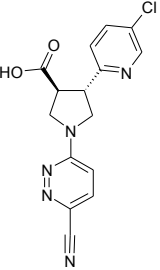
Preparaciones 53-65

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento de la preparación 52 partiendo del precursor apropiado como se enumera en la tabla. Cada compuesto se obtuvo en forma de un enantiómero individual.

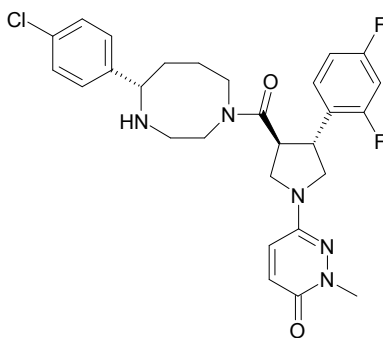
25

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
53		282	36
54		330	33
55		334	46
56		348	48
57		296	35
58		343	40
59		344	38

(continuación)

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursor (Prep. N°)
60		336	49
61		346	39
62		322	47
63		318	51
64		320	43
65		329	42

Preparación 66: 6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



5 A una suspensión del compuesto de la preparación 60 (200 mg, 0,473 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (328 μ l, 1,89 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (83 mg, 0,544 mmol) y metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (176 mg, 0,591 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después, se añadió el compuesto de la preparación 12a y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó añadiendo una solución de carbonato potásico (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88 (gradiente de 98:2:0,2 a 90:10:1) dio 221 mg (86 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color crema.

10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,30-1,40 (1H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,65-1,80 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,70-2,90 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,65-3,75 (1H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 4,05-4,25 (1H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 7,40-7,55 (1H, m). EMBR: IE^+ m/z 542 $[\text{MH}^+]$.

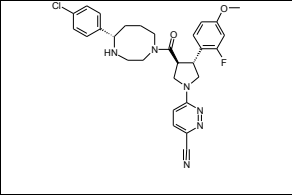
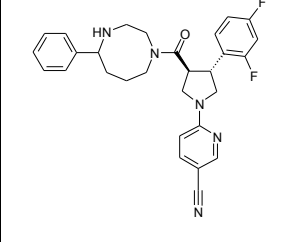
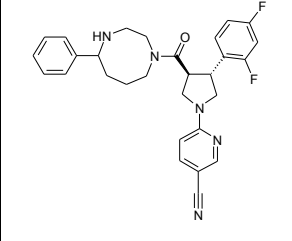
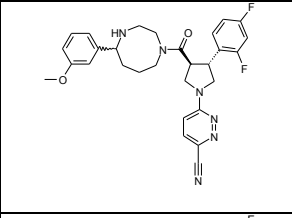
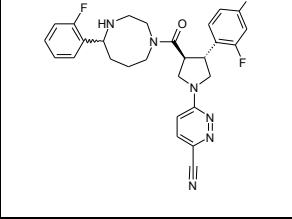
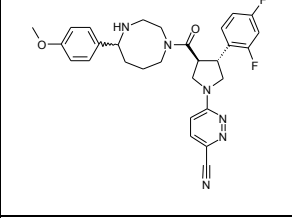
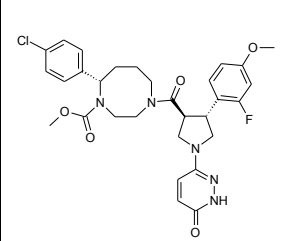
Preparaciones 67-71

15 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento de la preparación 66, usando los precursores apropiados como se enumeran en la tabla.

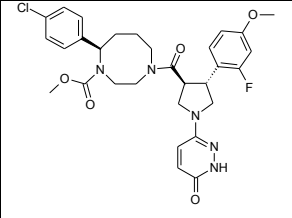
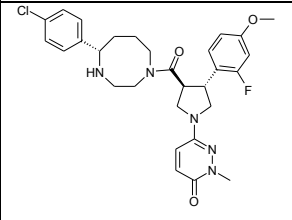
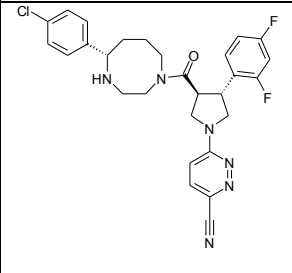
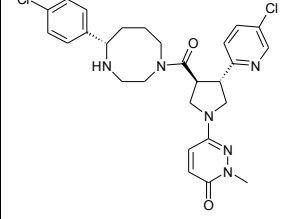
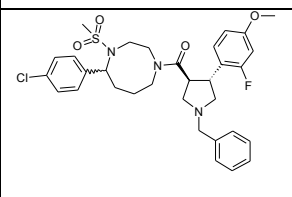
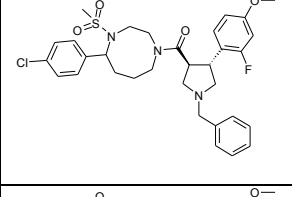
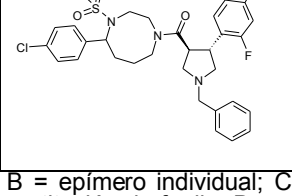
Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precusores (Prep. N°)
67 ^B		542	60 y 12b
68 ^A		464	98 y 106
69 ^A		478	100 y 4
70 ^B		490	100 y 12a
71 ^A		595	54 y 15
A = mezcla de epímeros; B = epímero individual			

Preparaciones 72-85

5 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 66 usando los precursores apropiados como se enumeran en la tabla. En ciertos casos, se aislaron epímeros individuales (marcados con un asterisco*) a partir de la mezcla epimérica inicial producida por cromatografía de fase normal.

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precursores (Prep. N°)
72 ^B		549	58 y 12a
73 ^{C*}		502	107 y 7
74 ^{D*}		502	107 y 7
75 ^A		533	52 y 8
76 ^A		521	52 y 9
77 ^A		533	52 y 10
78 ^B		598	55 y 15a

(continuación)

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precusores (Prep. N°)
79 ^B		598	55 y 15b
80 ^B		554	56 y 12a
81 ^B		537	52 y 12a
82 ^B		541	108 y 12a
83 ^A		614	54 y 17
84 ^{C*}		614	54 y 17
85 ^{D*}		614	54 y 17

A = mezcla de epímeros; B = epímero individual; C = epímero individual de configuración absoluta desconocida en el sitio de sustitución de fenilo; D = epímero individual de configuración opuesta en el sitio del sustituyente de cloro-fenilo con respecto a la prep. 73 (respectivamente la prep. 84)

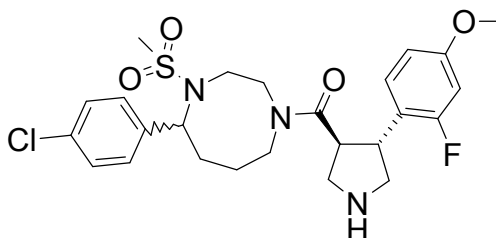
Preparaciones 86-91

Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 98 usando los precursores apropiados como se enumeran en la tabla

Preparación	Estructura	EM ion MH +	Precusores (Prep. N°)
86 ^B		551	59 y 12a
87 ^B		551	59 y 12b
88 ^B		489	53 y 12a
89 ^B		502	57 y 12a
90 ^B		536	65 y 12a
91 ^A		512	98 y 6

A = mezcla de epímeros; B = epímero individual

5 **Preparación 92: 5-(4-clorofenil)-1-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(metilsulfonil)-1,4-diazocano**



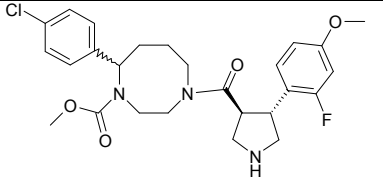
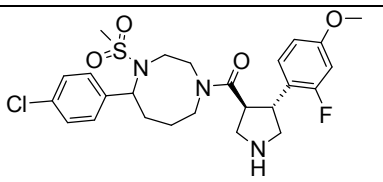
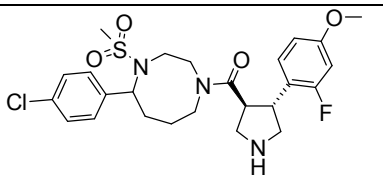
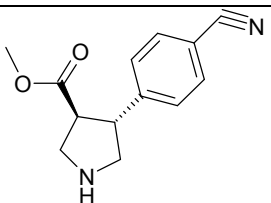
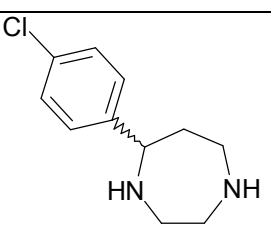
10 Se añadió dietil isopropilamina (0,298 ml, 1,71 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 83 (239 mg, 0,389 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,340 ml, 3,12 mmol) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó añadiendo una solución al 10 % de ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (90:10:1) dio 270 mg (100 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (en forma de una mezcla de dos epímeros).

15

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,32-1,67 (2H, m), 2,37-2,50 (3H, m), 2,81-3,25 (2H, m), 3,27-3,31 (3H, m), 3,32-3,94 (12H, m), 4,76-4,87 (1H, m), 6,53-6,72 (2H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,19-7,36 (3H, m). EMBR: IQPA^+ m/z 524 $[\text{MH}^+]$.

Preparaciones 93-97

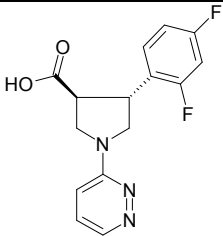
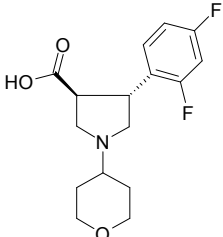
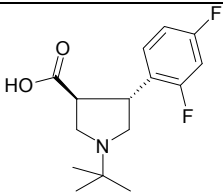
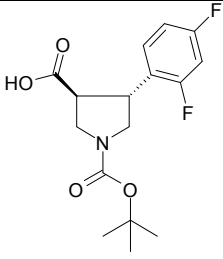
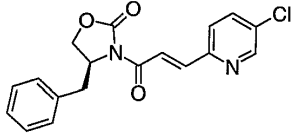
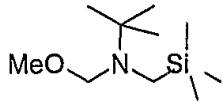
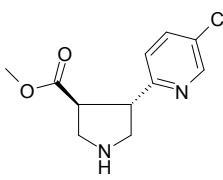
- 5 Estos compuestos se prepararon mediante el procedimiento de la preparación 92 usando el precursor apropiado como se enumera en la tabla.

Preparación	Estructura	EM ion MH^+	Precursor (Prep. N°)
93 ^A		504	71
94 ^C		524	84
95 ^D		524	85
96 ^B		231	34
97 ^E		210	3

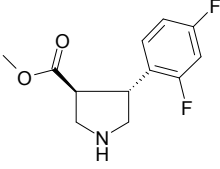
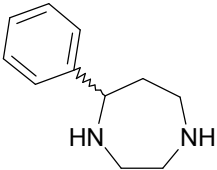
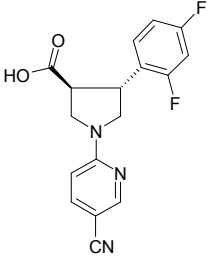
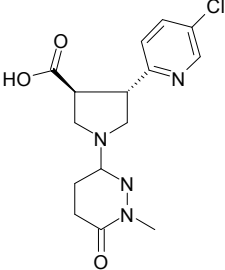
A = mezcla de epímeros; B = enantiómero individual; C = epímero individual de configuración absoluta desconocida en el sitio de sustitución de cloro-fenilo; D = epímero individual de configuración opuesta en el sitio de sustitución de cloro-fenilo con respecto al compuesto de la preparación 94; E = racémico

Preparaciones 98-108

Estos compuestos se describen en la bibliografía de patentes como se enumera en la tabla.

Preparación	Estructura	Bibliografía de patente
98		<p>documento WO2007/015157 preparación 11</p>
99		<p>documento WO2007/047496 compuesto 78-6</p>
100		<p>documento WO2007/015157 preparación 5</p>
101		<p>documento WO2007/015157 preparación 13</p>
102		<p>documento WO2007/096763 preparación 5</p>
103		<p>documento WO2007/015162 preparación 2</p>
104		<p>documento WO2007/096763 preparación 11</p>

(continuación)

Preparación	Estructura	Bibliografía de patente
105		<p>documento WO2007/015157 preparación 8</p>
106		<p>documento EP899264 ejemplo 1D)</p>
107		<p>documento WO2007/015162 preparación 57</p>
108		<p>documento WO2007/096763 preparación 15</p>

Datos Biológicos

Se proporcionan a continuación datos para los compuestos representativos de la invención.

ES 2 421 920 T3

Ejemplo	CE ₅₀ de MC4 (nM)	Ki de MC4 MSH (nM)	CE ₅₀ de MC3 (nM)	Ki de MC3 MSH (nM)	HLM:Clint, ap	% de inhibición 3A4 a 3 µM
1	159	2090	-	2980	31	63
2	19	269	-	375	39	60
3	42,4	521	-	3130	60	30
4	145	555	-	815	237	36,5
5	23,2	226	-	1680	17,4	80,4
6	1,12	28,4	300	89,5	13,5	54,2
7	11,9	-	-	10100	26,2	-
8	52,1	1010	-	11500	17	23,9
9	52,8	1530	-	12600	44,7	29,1
10	17,3	300	4190	6590	22,1	37,1
11	6,73	200	3390	4090	23,6	53,5
12	32,8	807	-	4150	17	34
13	13,8	366	-	5000	37,8	48,8
14	13,4	378	8590	4060	82,8	56,1
15	10,6	144	3180	3380	57,4	64,4
16	18,5	378	-	2100	92,6	55,5
17	43,3	513	-	2780	118	66,9
18	152	-	-	-	34	24,2
19	64,8	-	-	-	62,6	41
20	5,46	68,6	1660	386	18,1	50,2
21	9,42	-	-	-	-	35,1
22	5,25	-	-	-	-	59,2
23	4,31	-	-	-	29,1	56,2
24	2,27	-	-	-	37,3	43,4
25	2,27	-	-	-	37,3	43,4
26	8,31	-	-	-	30,2	20,4
27	5,02	-	-	-	20,4	25,7
28	3,4	-	-	-	21,5	40,8
29	2,23	-	506	-	21,4	60,8
30	6,01	-	-	-	18,2	36,8
31	1,23	28,2	412	-	21,8	40,8
32	6,63	-	-	-	14,8	-
33	3,5	-	-	-	17	45,2
34	3,9	-	-	-	30,9	69,2

ES 2 421 920 T3

Ejemplo	CE ₅₀ de MC4 (nM)	Ki de MC4 MSH (nM)	CE ₅₀ de MC3 (nM)	Ki de MC3 MSH (nM)	HLM:Clint, ap	% de inhibición 3A4 a 3 μM
35	5,29	-	-	-	-	68,3
36	7,67	-	-	-	-	-
37	2,11	-	-	-	13,9	42,3
38	6,9	-	-	-	-	-
39	38	-	942	-	177	87,5
40	29	-	607	-	156	79,5
41	25,1	-	6670	-	41	88
42	122	1390	-	5370	217	41
43	397	-	-	-	52	-
44	5,58	-	-	-	173	54,5
45	10,8	121	-	101	234	75,8
46	19,7	-	-	-	71,1	27,3
47	5,11	-	-	-	20,6	54,2
48	85,5	585	-	2660	55	61,5
49	21,1	208	-	2230	86	42,5
50	74	379	-	1610	266	76,5
51	3,29	-	-	212	-	75,2
52	35,2	-	-	-	-	0
53	14,7	-	-	-	27,7	58,5
54	44,8	-	-	-	32,8	-
55	5,16	-	-	154	9,75	70,6
56	2,99	71,1	1220	187	20,5	54,2
57	44,8	-	-	-	32,8	-
58	22,1	-	-	-	-	46,5
59	25,2	-	-	-	55,4	38,4
60	4,81	90,9	-	-	31,1	44,9
61	25,3	-	-	-	13,9	40
62	18,4	3660	-	-	-	0
63	85,3	-	-	-	9,43	55,6
64	247	-	-	-	-	-
65	16,6	-	-	6860	23,1	-
66	2,99	71,1	1220	187	20,5	54,2
67	7,73	58,9	177	162	21,4	29,5
68	4,3	21,7	728	308	13,7	29,5
69	7,6	16,4	-	990	8	53

ES 2 421 920 T3

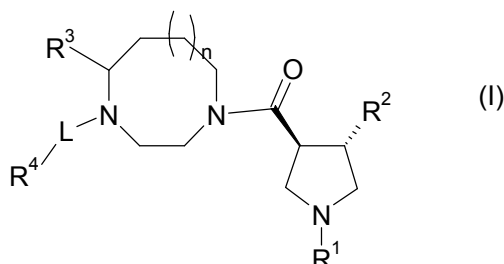
Ejemplo	CE ₅₀ de MC4 (nM)	Ki de MC4 MSH (nM)	CE ₅₀ de MC3 (nM)	Ki de MC3 MSH (nM)	HLM:Clint, ap	% de inhibición 3A4 a 3 μM
70	20,6	686	4040	5880	28,3	36
71	55,4	1050	-	10300	43,4	49,5
72	26,1	71,4	88,6	141	13	20,4
73	12,2	225	544	981	53	88
74	86,7	1390	-	19600	74	56
75	10,7	84,7	-	462	8	73,5
76	50	344	604	960	11	33,5
77	54,6	-	33400	-	43	56,5
78	40,3	303	3320	3220	54	49
79	17,1	107	1820	1110	22	51
80	5,41	49,8	-	627	19	70,5
81	20	122	33300	1750	18	32
82	60,6	5180	-	19400	66	47
83	32,1	1690	33300	8110	23	29
84	206	-	-	35300	27,9	-
85	404	-	-	35300	48,4	30,5
86	97,2	-	-	35300	29,6	20,3
87	168	927	33300	2150	-	50
88	5,38	24	148	153	40,1	21,5
89	14,3	31,3	764	402	42,9	28,5
90	1,83	12	456	230	11,7	53,8
91	20,2	383	7380	4300	46,9	33
92	274	1770	-	17900	32,4	33,5
93	14,5	-	-	4900	29,3	18,9
94	25,6	-	-	6690	78,1	46,6
95	8,18	-	-	4040	41,7	41,9
96	0,852	-	-	-	31,3	76,9
97	157	1620	-	3720	247	63
98	5,26	52	-	201	13,9	46,9
99	27,6	626	33400	2970	313	61,5
100	7,16	189	436	-	83	65,5
101	7,12	77,9	114	715	143	83
102	12	174	-	545	16	65
103	9,79	316	332	1540	102	53,8
104	18	583	-	9080	69,2	48

ES 2 421 920 T3

Ejemplo	CE₅₀ de MC4 (nM)	Ki de MC4 MSH (nM)	CE₅₀ de MC3 (nM)	Ki de MC3 MSH (nM)	HLM:Clint, ap	% de inhibición 3A4 a 3 μM
105	36,1	92,2	33300	571	42	37,5
106	6,4	28,5	-	250	38	66,5
107	27,7	96,4	-	683	47	55,5
108	123	180	33400	875	59	63,5
111	14,7	68,4	33300	942	24	66,5
112	3,38	17,4	-	404	15	65,5
113	12,7	50,5	-	1300	24,8	44,3
114	73,4	20,8	-	1150	16,4	27,5
115	15,7	53,9	33300	1090	22,7	58,2
116	3,6	24,3	-	573	12	75
117	34,9	33,6	8360	1150	35,1	44,5
118	1,83	24,7	8200	178	23,2	48
119	8,53	22,3	11200	900	18,8	54,5
- no determinado						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 n es 0 o 1;

R¹ es -alquilo (C₁-C₄) o Het¹;

R² es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄), en el que los grupos -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de flúor;

10 R³ es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄), en el que los grupos -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de flúor;

15 bien L es -CO- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄), -alcoxi (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-alcoxi (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -N[alquilo (C₁-C₄)]₂ o Het², en los que el grupo -alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y en los que el grupo -cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o grupos -alquilo (C₁-C₄);

o bien L es -SO₂- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄); -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-alcoxi (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -N[alquilo (C₁-C₄)]₂ o Het²;

Het¹ es

20 (i) un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de Ne, siendo el anillo bien aromático, o bien contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN y -alquilo (C₁-C₄);

25 (ii) un anillo aromático de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N condensados en las posiciones 3 y 4, con relación a la unión al anillo de pirrolidina, con un anillo aromático de 5 miembros que contiene de uno a tres átomos más de N; o

(iii) tetrahidropirranilo;

Het² es

(i) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o 2 átomos de N y un átomo de O, átomo de S o átomo de N más opcional,

30 (ii) un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de N; o

(iii) un anillo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de O y un átomo más de N opcional.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R¹ es -alquilo (C₁-C₄).

35 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R¹ es Het¹ siendo Het¹

(i) un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N, siendo el anillo bien aromático, o bien contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O, estando el anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, CN y -alquilo (C₁-C₄); o

40 4. con relación a la unión al anillo de pirrolidina, con un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o dos átomos más de N.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R¹ es Het¹, siendo Het¹ piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-

ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo o 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), halo y CN.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R¹ es Het¹, siendo Het¹ 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo o [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R² es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, -alquilo (C₁-C₄) y -alcoxi (C₁-C₄).

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alcoxi (C₁-C₄).

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que L es -CO- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, -alcoxi (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor o grupos -alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₂)-alcoxi (C₁-C₄), -NHalquilo (C₁-C₄), -N[alquilo (C₁-C₄)₂ o Het², en el que Het² es un anillo aromático de 5 miembros que contiene 2 átomos de N o un anillo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de O y un átomo más de N opcional.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que L es -CO- y R⁴ es -alquilo (C₁-C₄) o -alcoxi (C₁-C₄), estando el grupo -alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que n es 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-clorofenil)-4-isobutiril-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-[[5S-(4-clorofenil)-4-isobutiril-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

8-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

8R-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

8R-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

6-[(3S,4R)-3-[[4-acetil-5S-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-cianopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

1-[[[(3S,4S)-1-terc-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-5S-(4-clorofenil)-4-isobutiril-1,4-diazocano;

6-[(3S,4S)-3-[[4-acetil-5S-(4-clorofenil)-1,4-diazocan-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina;

8S-(4-clorofenil)-4-[[[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,4-diazocan-1-carboxilato de metilo;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de disfunción sexual masculina o femenina, obesidad, diabetes o una afección urológica.

- 5 15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento que trata un trastorno que se beneficiaría del agonismo del receptor de MC4.