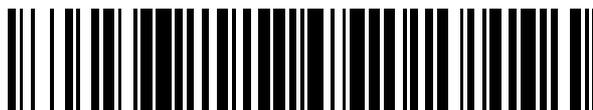


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 839**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08843401 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2209780**

54 Título: **Compuestos no esteroideos útiles como moderadores de la actividad del receptor de glucocorticoides AP-1 y/o NF-kappa b y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**01.11.2007 US 984515 P**

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

**17.03.2014**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Provinceline Road P.O. Box 4000  
Princeton NJ 08543-4000 , US**

72 Inventor/es:

**DHAR, T.G. MURALI y  
XIAO, HAI-YUN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 448 839 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 no esteroideos útiles como moderadores de la actividad del receptor de glucocorticoides AP-1 y/o NF-kappa b y uso de los mismos

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moderadores de la actividad del receptor de glucocorticoides AP-1 y/o NF-kB, a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias o inmunitarias asociadas, y obesidad y diabetes, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Los factores de transcripción NF-kB y AP-1 están implicados en la regulación de la expresión de varios genes implicados en la mediación de respuestas inflamatorias e inmunitarias. El NF-kB regula la transcripción de genes, incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adhesión (tales como E-selectina) y quimiocinas (tales como Rantes), entre otros. El AP-1 regula la producción de las citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, así como de las metaloproteasas de la matriz. Las terapias farmacológicas dirigidas al TNF- $\alpha$ , un gen cuya expresión está regulada por ambos NF-kB y AP-1, han demostrado ser muy eficaces en varias enfermedades inflamatorias humanas que incluyen la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Consecuentemente, el NF-kB y el AP-1 juegan papeles clave en el inicio y la perpetuación de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Véase Baldwin, A. S., *Journal of Clin. Investigation*, 107: 3 (2001); Firestein, G. S., y Manning, A. M., *Arthritis and Rheumatism*, 42: 609 (1999); y Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*, 8: 467 (1997).

- 20 Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasa) secuencia arriba de AP-1 y NF-kB que son potenciales objetivos de fármacos terapéuticos. La quinasa JNK juega un papel esencial en la regulación de la fosforilación y la subsiguiente activación de la c-jun, una de las subunidades que constituye el complejo AP-1 (fos/c-jun). Los compuestos que inhiben la JNK han demostrado ser eficaces en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase Manning, A. M. y Davis, R. J., *Nature Rev. Drug Disc.*, 2: 554 (2003). Una quinasa crítica para la activación del NF-kB es la quinasa de I $\kappa$ B (IKK). Esta quinasa juega un papel clave en la fosforilación del I $\kappa$ B. Una vez que el I $\kappa$ B está fosforilado, experimenta una degradación que da lugar a la liberación del NF-kB, que puede translocarse al núcleo y activar la transcripción de los genes descritos anteriormente. Un inhibidor del IKK ha demostrado ser eficaz en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase Burke, J. R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 6 (5): 720 - 728, (septiembre de 2003).

- 30 Además de inhibir las cascadas de señalización implicadas en la activación de NF-kB y AP-1, se ha demostrado que el receptor de glucocorticoides inhibe la actividad de NF-kB y AP-1 y través de interacciones físicas directas. El receptor de glucocorticoides (GR) es un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares de los factores de transcripción, y un miembro de la familia de las hormonas esteroideas de los factores de transcripción. El marcaje de afinidad de la proteína del receptor de glucocorticoides permitió la producción de anticuerpos contra el receptor que facilitaron la clonación de los receptores de glucocorticoides. Para los resultados en seres humanos, véase Weinberger y col., *Science*, 228: 740 - 742 (1985); Weinberger y col., *Nature*, 318: 670 - 672 (1986) y para los resultados en ratas, véase Miesfeld, R., *Nature*, 312: 779 - 781 (1985).

- Los glucocorticoides que interactúan con el GR se han usado durante más de 50 años para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado que los glucocorticoides ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición por parte del GR de los factores de transcripción NF-kB y AP-1. Esta inhibición se denomina transrepresión. Se ha demostrado que el mecanismo primario de inhibición de estos factores de transcripción por parte del GR es a través de una interacción física directa. Esta interacción altera el complejo del factor de transcripción e inhibe la capacidad del NF-kB y del AP-1 de estimular la transcripción. Véase Jonat, C. y col., *Cell*, 62: 1189 (1990); Yang-Yen, H. F. y col., *Cell*, 62: 1205 (1990); Diamond, M. I. y col., *Science* 249: 1266 (1990); y Caldenhoven, E. y col., *Mol. Endocrinol.*, 9: 401 (1995). También se han propuesto otros mecanismos tales como el secuestro de co-activadores por parte del GR. Véase Kamei, Y. y col., *Cell*, 85: 403 (1996); y Chakravarti, D. y col., *Nature*, 383: 99 (1996).

- Además de causar una transrepresión, la interacción de un glucocorticoide con un GR puede provocar que el GR induzca la transcripción de ciertos genes. Esta inducción de la transcripción se denomina transactivación. La transactivación requiere la dimerización del GR y la unión a un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE).

- Estudios recientes, que han utilizado un ratón transgénico defectuoso para la dimerización del GR que no puede unirse al ADN, han demostrado que las actividades de transactivación (la unión al ADN) del GR podían ser separadas del efecto transrepressor (de no unión al ADN) del GR. Estos estudios también indican que muchos de los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides son debidos a la capacidad del GR de inducir la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión, que no requiere una unión al ADN, conduce a la supresión de la inflamación. Véase Reichardt, H. M. y col., *Cell*, 93: 531 (1998) y Reichardt, H. M., *EMBO J.*, 20: 7168 (2001).



R<sub>c</sub>, es:

- 5 i) alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con OH, arilo o haloarilo,  
 ii) haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>,  
 iii) alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con arilo,  
 iv) arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, metoxi, -S(O) (alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(O)<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-3</sub>),  
 -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclo saturado y/o -S-(alquilo C<sub>1-3</sub>), o  
 v) arilo o heteroarilo de 1 ó 2 anillos opcionalmente sustituido con uno o más de C<sub>1-4</sub> alquilo, halógeno, -  
 C(O)OH, -C(O) O (alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) o -C(O)N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;
- 10 R<sub>d</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>c</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 q es cero, 1, 2 ó 3.

Adicionalmente se describe en la presente memoria al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un portador y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Aún adicionalmente se describe en la presente memoria al menos un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la modulación de la función de la actividad del AP-1 y/o del NF-κB.

- 20 Aún más adicionalmente se describe en la presente memoria al menos un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una dolencia o de un trastorno.

### **Descripción detallada de la invención**

- 25 Las características y las ventajas de la invención serán más fácilmente comprendidas por los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se han descrito anteriormente y se describirán a continuación en el contexto de formas de realización individuales, también pueden combinarse para formar una única forma de realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única forma de realización, también pueden combinarse así para formar subcombinaciones de las mismas.

Las formas de realización identificadas en la presente memoria como ejemplares o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

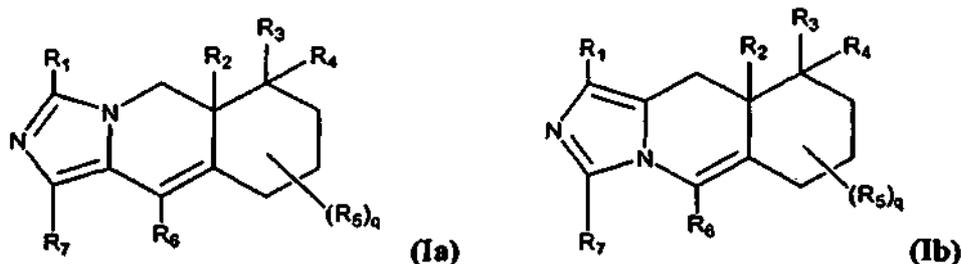
- 30 Salvo que en la presente memoria se establezca específicamente de otro modo, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno/una" pueden referirse a uno cualquiera, o a uno o más.

Salvo que se indique de otro modo, se asume que cualquier heteroátomo con valencias libres tiene los átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

- 35 Todos los estereoisómeros e isómero(s) geométrico(s) de los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib), tales como, por ejemplo, el (los) estereoisómero(s) que existan debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes, ya sea en una mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura, están adicionalmente contemplados en la presente memoria. En una forma de realización, todos los enantiómeros, tautómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib), así como las mezclas, los compuestos, los compuestos racémicos, las mezclas racémicas y los racematos  
 40 producidos a partir de los mismos están contemplados en la presente memoria. En otra forma de realización, todos los isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib), incluyendo los isómeros ópticamente activos puros o sustancialmente puros, es decir, los isómeros ópticamente activos sustancialmente exentos de otros isómeros, están contemplados en la presente memoria.

- 45 Cuando se desea un compuesto que contiene un único enantiómero de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), dicho compuesto puede obtenerse bien mediante la resolución del producto final o bien mediante una síntesis estereoespecífica a partir de material(es) de partida isoméricamente puros o de cualquier intermedio(s) conveniente(s). La resolución del producto final, de un intermedio o de un material de partida puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos y  
 50 separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de racematos, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, seguido de una cristalización. Los centros quirales de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o (Ib) pueden tener la configuración S o R, como se ha definido en las Recomendaciones de la IUPAC 1974.

- 55 De acuerdo con la presente invención se proporcionan los compuestos con la estructura de fórmula (Ia) o (Ib):



o enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, ciclopropilo, halógeno, -CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>d</sub> o -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, OH, F, Cl o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>4</sub> es

i) hidrógeno,

ii) alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH, F o fenilo,

iii) alqueno C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-4</sub>,

iv) arilo o arilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, metoxi y/o -CN,

v) -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)OR<sub>c</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)NHR<sub>c</sub>, en los que p es cero, 1, 2 ó 3, o

vi) -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub> en los que R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclo de 1 ó 2 anillos con al menos un heteroátomo elegido de entre N, O y S;

o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S;

cada R<sub>5</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, F, Cl, -CN, alcoxi C<sub>1-3</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, F, Cl, -CN, alcoxi C<sub>1-3</sub> u -OCF<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, CN y/o halógeno;

R<sub>a</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH o F;

R<sub>b</sub> es hidrógeno, OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH o F;

R<sub>c</sub> es:

i) alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con OH, arilo o haloarilo,

ii) haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>,

iii) alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con arilo,

iv) arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, metoxi, -S(O) (alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(O)<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-3</sub>), -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclo saturado y/o -S- (alquilo C<sub>1-3</sub>), o

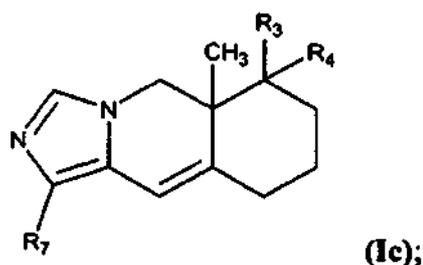
v) arilo o heteroarilo de 1 ó 2 anillos opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O (alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) o -C(O)N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>d</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>e</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

q es cero, 1, 2 ó 3.

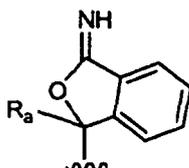
En otra forma de realización, se proporcionan los compuestos con la estructura de Fórmula (Ic) y



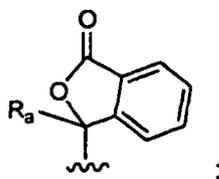
o enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R<sub>3</sub> es hidrógeno u OH;  
R<sub>4</sub> es

- 5
- i) hidrógeno,
  - ii) alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH o fenilo,
  - iii) alquenilo C<sub>2-4</sub>,
  - iv) fenilo opcionalmente sustituido con Cl,
  - v) -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)OR<sub>c</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)NHR<sub>c</sub>, en los que p es cero, 1, 2 ó 3, o
  - vi)



o



o

- 15
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S;  
R<sub>7</sub> es arilo no sustituido o arilo sustituido con halógeno;  
R<sub>a</sub> es hidrógeno, metilo, etilo o -CF<sub>3</sub>;  
R<sub>b</sub> es hidrógeno, OH o metoxi;  
R<sub>c</sub> es:

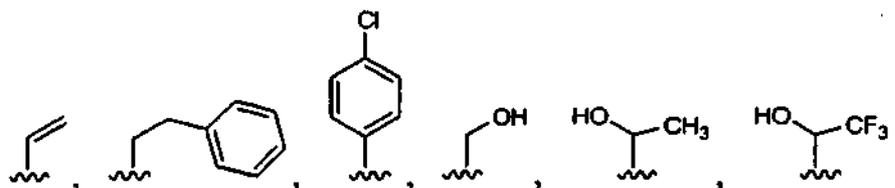
- 20
- i) alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o fluorofenilo,
  - ii) fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquenilo C<sub>2-4</sub>,
  - iii) alquinilo C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo,
  - iv) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de F, Cl, metoxi, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, -SCH<sub>3</sub> y/o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH o pirrolidinilo,
  - 25
  - v) tetrahidropirranilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiadiazolilo o tianaftenilo,
  - vi) tiofenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub> o -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

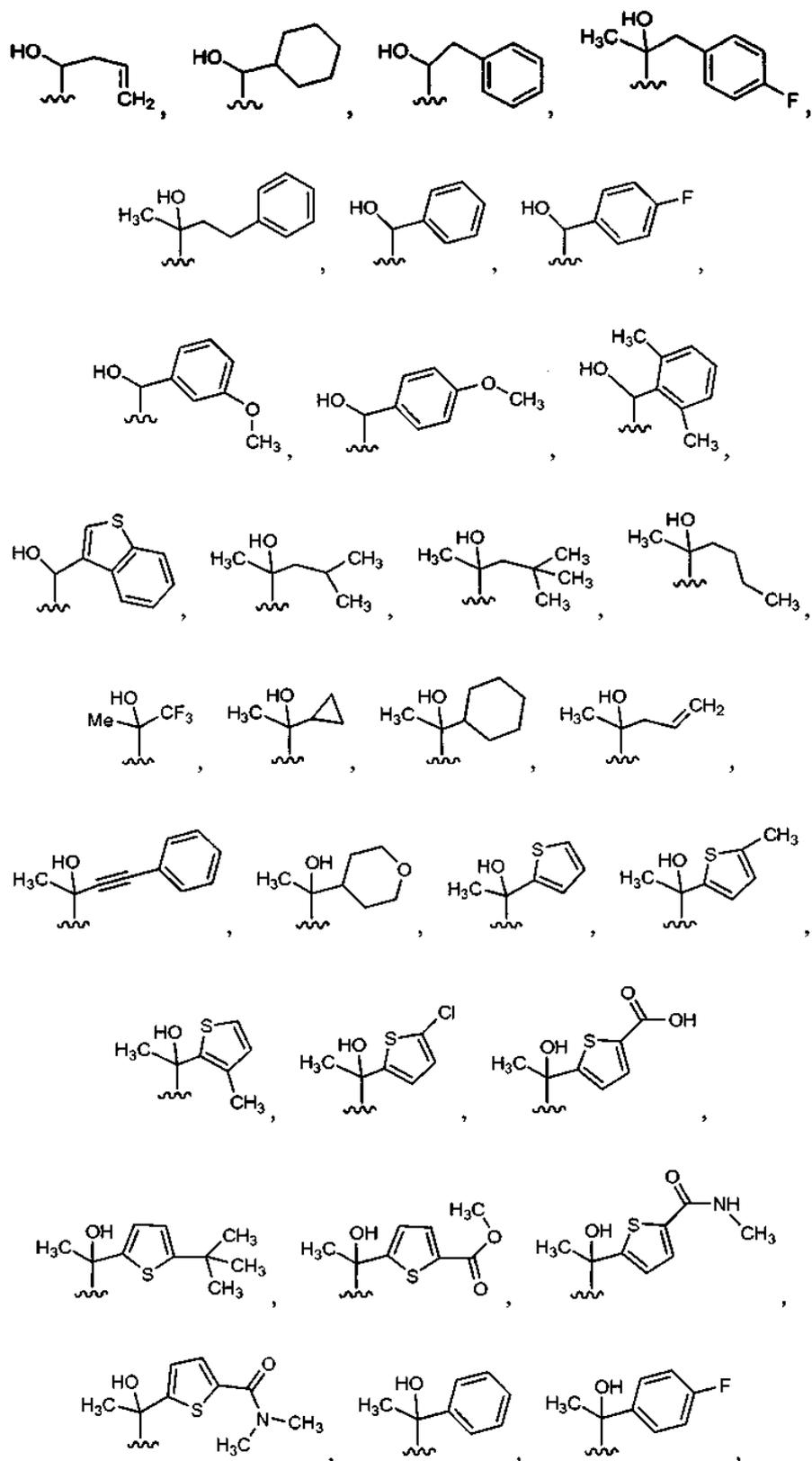
R<sub>d</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
R<sub>e</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

- 30
- q es cero, 1, 2 ó 3.

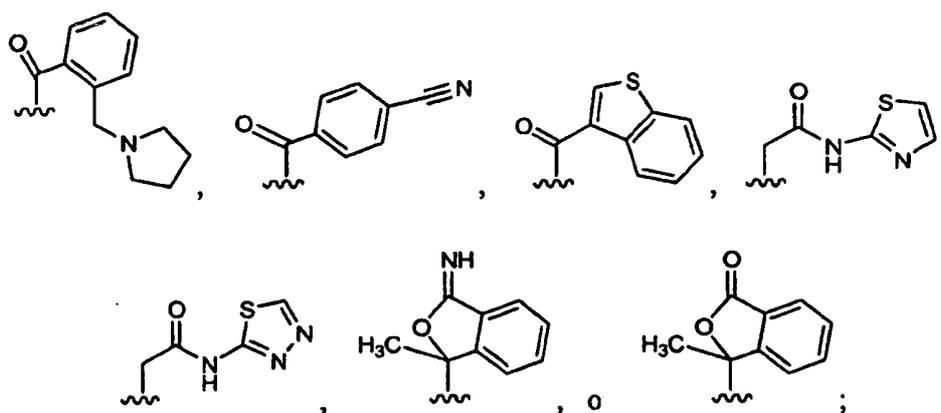
En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de las Formulas (Ia), (Ib) o (Ic), o enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

R<sub>4</sub> es

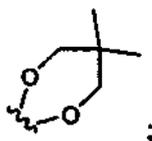








o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos son:



5 y  
R<sub>7</sub> es arilo no sustituido o arilo sustituido con halógeno. Preferiblemente R<sub>7</sub> es fenilo o fluorofenilo.

En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo, halógeno, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> o CN. Preferiblemente, R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; y más preferiblemente, hidrógeno.

10 En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo, o etilo. Preferiblemente, R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo; y más preferiblemente hidrógeno.

En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sub>3</sub> es H, OH, o metilo.

15 En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que q es cero o 1, y preferiblemente q es cero. En esta forma de realización, cuando q es 1, preferiblemente R<sub>5</sub> es metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, F, Cl o CN, y más preferiblemente, R<sub>5</sub> es metilo, F o Cl.

20 En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sub>6</sub> es hidrógeno, metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, F, Cl o CN.

En una forma de realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sub>7</sub> es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, CF<sub>3</sub>, CN o halógeno. Preferiblemente, R<sub>7</sub> es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido con F o Cl, y más preferiblemente, R<sub>7</sub> es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido con F.

25 El término "tratar", "tratando" o "tratamiento", en todas sus formas gramaticales, según se usa en la presente memoria, se refiere a la prevención, la reducción o la mejora, el alivio parcial o completo, o la cura de una enfermedad, de un trastorno o de una dolencia, en los que la prevención indica el tratamiento de una persona con riesgo de desarrollar dicha enfermedad, trastorno o dolencia.

30 En una forma de realización, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de entre una enfermedad metabólica o una enfermedad inflamatoria o inmunitaria.

35 En una forma de realización, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de entre una enfermedad metabólica, en el que dicha enfermedad metabólica se selecciona de entre diabetes de Tipo I, diabetes de Tipo II y obesidad.

En otra forma de realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos endocrinos y de trastornos reumáticos, de enfermedades del colágeno, de enfermedades dermatológicas, de enfermedades alérgicas, de enfermedades oftálmicas, de enfermedades respiratorias, de enfermedades hematológicas, de enfermedades gastrointestinales, de enfermedades inflamatorias, de enfermedades autoinmunes, de la diabetes, de la obesidad y de enfermedades neoplásicas, así como otros usos según se describe en este documento, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo del uso) de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos endocrinos, de trastornos reumáticos, de enfermedades del colágeno, de enfermedades dermatológicas, de enfermedades alérgicas, de enfermedades oftálmicas, de enfermedades respiratorias, de enfermedades hematológicas, de enfermedades gastrointestinales, de enfermedades inflamatorias, de enfermedades inmunitarias y de enfermedades neoplásicas, así como otros usos según se describe en este documento, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo del uso) de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización más, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos endocrinos, de trastornos reumáticos, de enfermedades del colágeno, de enfermedades dermatológicas, de enfermedades alérgicas, de enfermedades oftálmicas, de enfermedades respiratorias, de enfermedades hematológicas, de enfermedades gastrointestinales, de enfermedades inflamatorias, de enfermedades autoinmunes, de enfermedades metabólicas (diabetes y/u obesidad) y de enfermedades neoplásicas. Un trastorno asociado con el producto de la expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por un receptor de glucocorticoides, o una enfermedad asociada con la transcripción inducida por la expresión génica dependiente de AP-1 y/o de NF- $\kappa$ B, en las que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o de NF- $\kappa$ B (particularmente de AP-1), incluyendo enfermedades inflamatorias e inmunitarias y trastornos según se describen en este documento, a continuación.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con el producto de la expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por un receptor de glucocorticoides, o un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1- y/o por NF- $\kappa$ B (particularmente por AP-1), o un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la expresión génica dependiente de AP-1 y/o de NF- $\kappa$ B (particularmente de AP-1), en las que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o de NF- $\kappa$ B (particularmente de AP-1), tal como trastornos inflamatorios e inmunitarios, trastornos por cáncer y tumores, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, e infecciones fúngicas tales como micosis fungoides.

El término "enfermedad asociada con la transactivación del GR", según se usa en este documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de la transcripción de un gen cuya transcripción es transactivada por un GR. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida de músculo, hinchamiento facial, cambios en la personalidad, hipertensión, obesidad, depresión y SIDA, el estado de curación de heridas, insuficiencia andrenocortical primaria o secundaria y enfermedad de Addison.

Los términos "receptor de glucocorticoides" y "GR", según se usa en este documento, se refieren a un miembro de la familia de factores de transcripción de receptores de hormonas nucleares ("NHR") que se unen a los glucocorticoides y estimulan o reprimen la transcripción, o a un GR-beta.

Estos términos, según se usan en la presente memoria, se refieren a un receptor de glucocorticoides de cualquier fuente, incluyendo, pero no se limitan a: el receptor de glucocorticoides humanos según se desvela en Weinberger y col., Science, 228: 740 - 742 (1985), y en Weinberger y col., Nature, 318: 670 - 672 (1986); el receptor de glucocorticoides de rata según se desvela en Miesfeld R., Nature, 312: 779 - 781 (1985); el receptor de glucocorticoides de ratón según se desvela en Danielson, M. y col., EMBO J., 5: 2513; el receptor de glucocorticoides de oveja según se desvela en Yang, K. y col., J. Mol. Endocrinol., 8: 173 - 180 (1992); el receptor de glucocorticoides de tití según se desvela en Brandon, D. D. y col., J. Mol. Endocrinol. 7: 89 - 96 (1991); y el GR-beta humano según se desvela en Hollenberg, S. M. y col., Nature, 318: 635 (1985); Bamberger, C. M. y col., J. Clin Invest., 95: 2435 (1995).

El término "enfermedad o trastorno asociado con AP-1 y/o NF- $\kappa$ B", según se usa en este documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o de NF- $\kappa$ B. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios; cáncer y trastornos tumorales, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia; y e infecciones fúngicas tales como micosis fungoides.

El término "enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunitarios asociados", se usa en este documento para englobar cualquier dolencia, enfermedad o trastorno que tiene un componente inflamatorio o inmunitario, incluye,

pero no se limita a, cada una de las siguientes dolencias: rechazo de trasplantes (por ejemplo, de riñón, de hígado, de corazón, de pulmón, de páncreas (por ejemplo, células de los islotes), de médula ósea, de córnea, de intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el hospedador, enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de Tipo I y de Tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedades inflamatorias del intestino (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenosa, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o de Sjorgren (sequedad ocular/bucal), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas adrenales), insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitíligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T, incluyendo hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad retardada, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celiaca); enfermedades inflamatorias tales como artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y o proliferativo tales como la reestenosis, estenosis y aterosclerosis. Algunas enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunitarios asociados también incluyen, pero no se limitan a: trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, enfermedades alérgicas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda inespecífica, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis vesicular herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia por tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénico idiopático en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda en niños, enteritis regional, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo al trasplante de órganos sólidos y septicemia. Algunos tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, de la artritis reumatoide, de la artritis psoriática, de la esclerosis múltiple, del asma, de la enfermedad inflamatoria del intestino, del lupus eritematoso sistémico, de la psoriasis y de la enfermedad pulmonar crónica.

Consecuentemente, una forma de realización de la presente invención es una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o de enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de entre un trastorno endocrino, un trastorno reumático, una enfermedad del colágeno, una enfermedad dermatológica, una enfermedad alérgica, una enfermedad oftálmica, una enfermedad respiratoria, una enfermedad hematológica, una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad inmunitaria, una enfermedad neoplásica y una enfermedad metabólica.

En una forma de realización preferible, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada de entre rechazo de trasplantes de riñón, de hígado, de corazón, de pulmón, de páncreas, de médula ósea, de córnea, de intestino delgado, de aloinjertos de piel, de homoinjertos de piel, de xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el hospedador, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o de Sjorgren, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune, glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, alveolitis, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad retardada, dermatitis de contacto, urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias, fiebre del heno, enteropatía sensible al gluten, artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary, reestenosis, estenosis, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda inespecífica, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis vesicular herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia por tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénico idiopático en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda en niños, enteritis regional, vasculitis autoinmune, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En una forma de realización incluso más preferible, la enfermedad o el trastorno se selecciona de entre rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico y psoriasis.

5 Además, de acuerdo con la presente invención se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NF- $\kappa$ B (particularmente la transcripción inducida por AP-1), en la que se induce la transrepresión de NHR de la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NF- $\kappa$ B (particularmente la transcripción inducida por AP-1).

10 En una forma de realización en particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares mencionados anteriormente independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento del rechazo de trasplantes, de la artritis reumatoide, de la enfermedad inflamatoria del intestino y de infecciones víricas.

15 Puede emplearse otros agentes terapéuticos, tales como los descritos a continuación, con los compuestos de la invención. Dicho(s) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) antes, simultáneamente o después de la administración del (los) compuesto(s) de la presente invención.

Aún en otra forma de realización, se contemplan combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según se define en la Reivindicación 1, un enantiómero, diastereómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inmunosupresor, un agente antineoplásico, un agente antivírico, 20 un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un agente antibiótico, un agente antihiperproliferativo vascular, un agente antidepresivo, un agente hipolipemiente, un agente modulador de los lípidos, un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensor, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente antiosteoporótico, en los que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonil urea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista del PPAR  $\gamma$ , un agonista doble del PPAR  $\alpha/\gamma$ , un inhibidor del SGLT2, un inhibidor de la DP4, un inhibidor de la aP2, un agente sensibilizante a la insulina, un péptido glucagonoide de tipo 1 (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, en los que el agente anti-obesidad es un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y de dopamina), un agonista del receptor tiroideo, un inhibidor de la aP2 y/o un agente anorexígeno, en los que el agente hipolipemiente es un inhibidor de la MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la sintetasa de esqualeno, un derivado del ácido fíbrico, un regulador por aumento de la actividad del receptor de las LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa o un inhibidor de la ACAT, en los que el agente antihipertensor es un inhibidor de la ECA, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de NEP/ECA, un bloqueante de los canales de calcio y/o un bloqueante de  $\beta$ -adrenérgico.

Las combinaciones más preferidas son aquellas en las que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipicida, clorpropamida, gliclacida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, 35 rosiglitazona, insulina, G1-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A, en los que el agente anti-obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axocina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y/o macindol, en los que el agente hipolipemiente es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrocilo, clofibrato, avasimibe, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, en los que el agente antihipertensor es un inhibidor de la ECA que es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril; un inhibidor de NEP/ECA que es omapatrilat, ácido  $[S[(R^*,R^*)]]$ -hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatrilat) o CGS 30440;

un antagonista del receptor de la angiotensina II que es irbesartán, losartán o valsartán;

45 besilato de amlodipino, prazosina HCl, verapamilo, nifedipino, nadolol, propranolol, carvedilol o clonidina HCl, en los que el inhibidor de la agregación plaquetaria es ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetroban; el inmunosupresor es una ciclosporina, micofenolato, interferón beta, deoxispergolina, FK-506 o Ant.-IL-2; el agente antineoplásico es azatiprina, 5-fluorouracel, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa o carboplatino; el agente antivírico es abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancin o vidarabina; y

50 el fármaco antiinflamatorio es ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, ácido acetilsalicílico, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona o diacetato de triamcinolona.

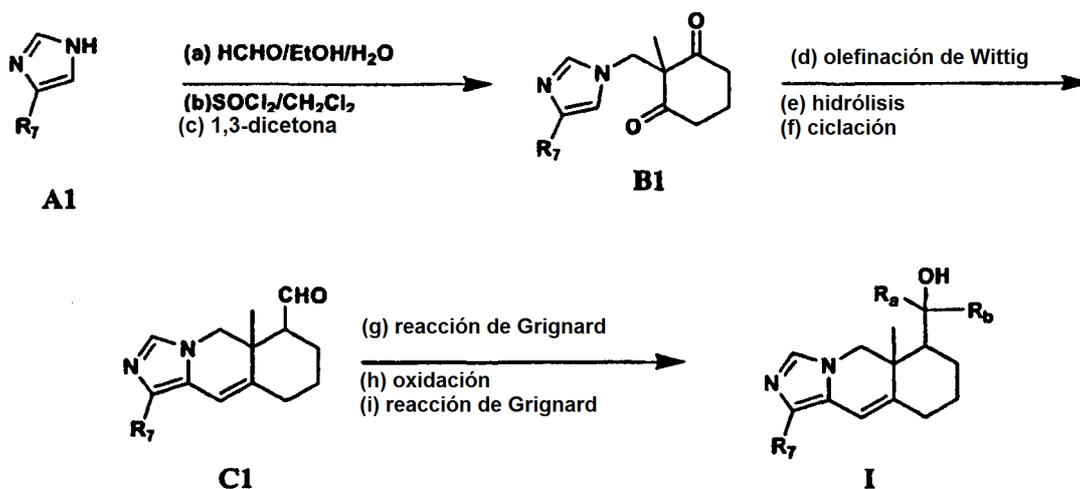
La invención puede realizarse en otras formas específicas sin desviarse de los atributos esenciales de la misma. Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos y formas de realización alternativos de la invención mencionados en este documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización para describir formas de realización adicionales de la presente invención. Adicionalmente, se entiende que cualquier elemento de una forma de realización puede combinarse con cualquiera y todos de los demás elementos de cualquier otra forma de realización para describir formas de

realización adicionales.

### Procedimientos de preparación

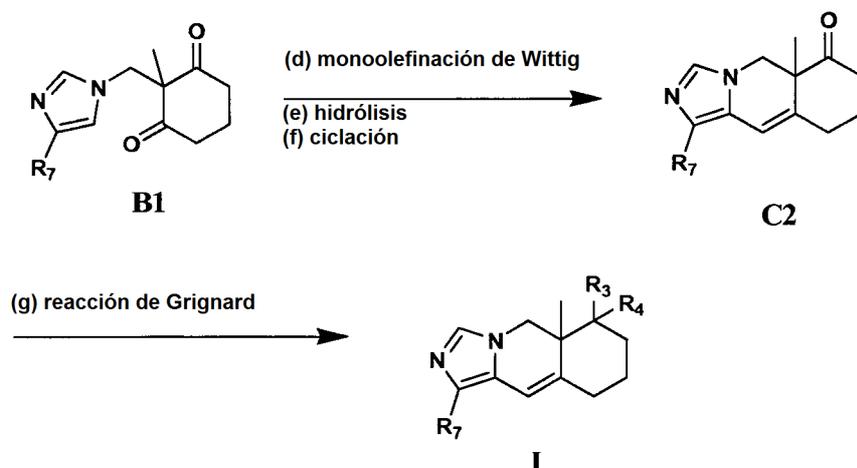
- Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante varios procedimientos disponibles para los expertos en la técnica de química orgánica. A continuación se describen esquemas sintéticos generales para la preparación de los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes de las posibles técnicas que el experto en la técnica pueda usar para la preparación de los compuestos desvelados en este documento. Otros procedimientos diferentes para la preparación de los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa con objeto de proporcionar el compuesto o compuestos deseados. Algunos ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los procedimientos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de ejemplos establecida a continuación. Algunos ejemplos de los compuestos se preparan típicamente como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse mediante las técnicas conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homoquirales pueden prepararse mediante la separación de los productos racémicos mediante una HPLC preparativa de fases quirales. Alternativamente, los compuestos de los ejemplos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para producir productos enriquecidos enantioméricamente. Estos incluyen, pero no se limitan a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.
- Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención pueden ser preparados según se describe en los esquemas y en los ejemplos, a continuación. En los esquemas, los diversos grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $q$  se corresponden con los descritos anteriormente.

### ESQUEMA 1



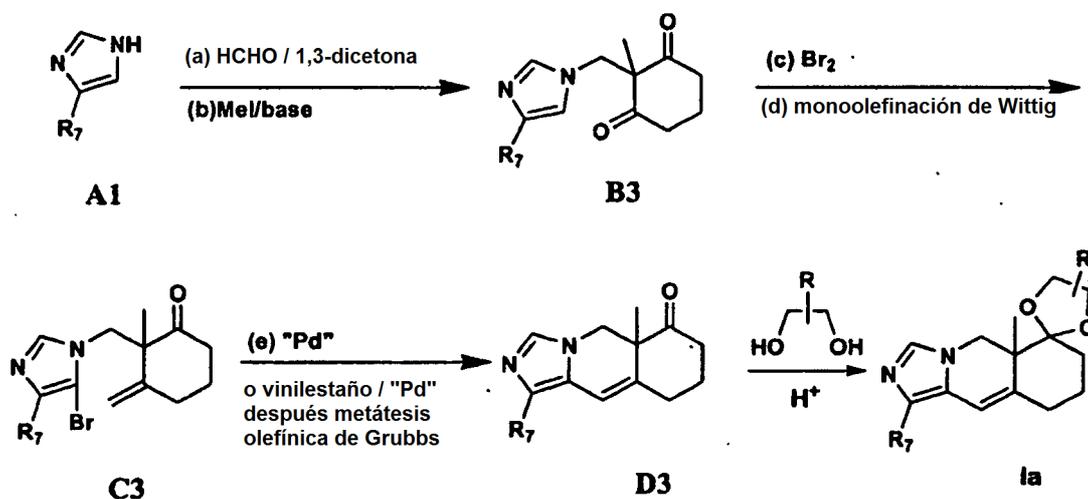
- El Esquema 1 ilustra un procedimiento para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) (en la que A = carbono y D es nitrógeno). Los compuestos de tipo **A1** están disponibles comercialmente o pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, véase *Chemische Berichte*, 86: 1085 - 1095 (1953); *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (12): 2995 - 3008 (2004) o según se detalla a continuación en la sección experimental. La hidroximetilación seguida de una cloración dio el clorometil imidazol. La alquilación de la 1,3-dicetona con el clorometil imidazol puede realizarse mediante varios procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo véase, en Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edición, VCH Publishers, Inc. (1999) o *Synthesis*, 1069 - 1070 (1995)) para dar el producto **B1**. La conversión de la dicetona **B1** en un alqueno apropiado, por ejemplo, mediante el uso de una olefinación de Wittig, seguida de una hidrólisis y una ciclación, proporciona el aldehído **C1**. El tratamiento del aldehído **C1** con un reactivo de Grignard o un alquil o aril-litio proporciona los compuestos de Fórmula (I). El reactivo de Grignard o de alquil o aril-litio puede estar disponible comercialmente o puede ser preparado mediante procedimientos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, véase *Angew. Chem. Int. Ed.*, 4302 - 4320 (2003) y las referencias mencionadas en el mismo). Este alcohol secundario puede ser oxidado mediante procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, véase, en Larock, R. C., "*Comprehensive Organic Transformations*", 2ª edición, 1999, VCH Publishers, Inc o Trahanovsky, "*Oxidations in organic chemistry*", Publisher, Academic Pr). La reacción de Grignard de la cetona proporciona entonces los compuestos de Fórmula (I) (en los que  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CR}_a\text{R}_b\text{OH}$ ).

## ESQUEMA 2



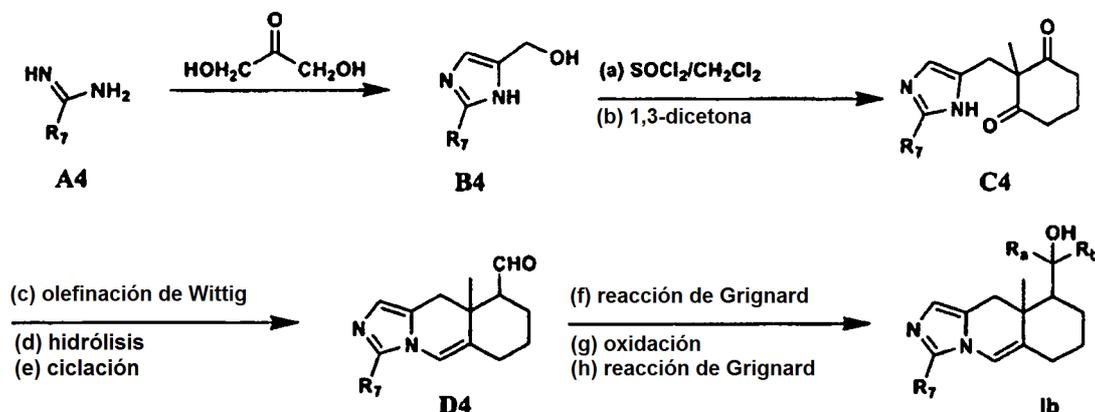
El Esquema 2 ilustra una metodología alternativa hacia los compuestos de Fórmula (I). La monoolefinación de **B1** mediante el uso de un reactivo de olefinación apropiado, por ejemplo, el reactivo de Wittig, proporciona un intermedio de cetona-aldehído después de la hidrólisis. La ciclación del intermedio de ceto-aldehído rinde la cetona **C2**. La cetona intermedia **C2** puede ser convertida en varios de los compuestos de Fórmula (I) mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, véase, en Larock, R. C.; Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, VCH Publishers, Inc. (1999)). Por ejemplo, la reacción de Grignard proporciona los compuestos de Fórmula (I) (en los que  $R_3 = \text{OH}$ ;  $R_4 =$  arilo, heteroarilo, aralquilo o araheteroalquilo).

## ESQUEMA 3



El Esquema 3 ilustra un procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula (Ia) mediante el uso de una reacción de Mannich de una 1,3-dicetona con un imidazol, seguida de una alquilación con un agente de alquilación (por ejemplo, yoduro de metilo) para proporcionar el intermedio **B3**. La bromación selectiva del anillo de imidazol (por ejemplo, véase, J. Org. Chem., 71 (8): 3159 - 3166 (2006)) y la olefinación de Wittig proporcionan el intermedio **C3**, que es ciclado en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, una reacción intramolecular de Heck, véase Organic Reactions, 60: 157 - 534 (2002)) para proporcionar el intermedio **D3**. Alternativamente, el acoplamiento de Stille de **C3** con, por ejemplo, un compuesto de viniltrimetilestano, seguido de una metátesis olefínica (por ejemplo, véase Angew. Chem. Int. Ed., 45 (37): 6082 - 6085 (2006) y las referencias mencionadas en el mismo) proporciona **D3**. El intermedio de carbonilo **D3** puede ser convertido en varios de los compuestos de Fórmula (Ia) mediante procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, véase, en Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, VCH Publishers, Inc. (1999)). Por ejemplo, el intermedio **D3** puede ser calentado con un compuesto de etilenglicol en presencia de un ácido apropiado para dar el acetal mostrado en el Esquema 3.

## ESQUEMA 4



El Esquema 4 muestra un procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula (Ib). Las carbamidinas o sales de carbamidina A4 están disponibles comercialmente o pueden ser preparadas mediante procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, véase Heterocycles, 60 (5): 1133 - 1145 (2003)). El tratamiento de las carbamidinas con dihidroxiacetona proporciona el hidroximetilimidazol B4 (por ejemplo, véase Synthesis, 7: 576 (1983)). Cuando se somete B4 a los procedimientos descritos en el Esquema 1 proporciona los correspondientes compuestos de Fórmula (Ib).

## DEFINICIONES

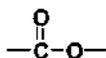
Las siguientes son definiciones de los términos usados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término de este documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, salvo que se indique de otro modo.

El término "alquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 8 átomos de carbono. Son más preferidos los grupos alquilo inferior, es decir, grupos alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con entre uno y seis átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, y así sucesivamente. El subíndice "0" se refiere a un enlace. Por lo tanto, el término hidroxialquilo (C<sub>0-2</sub>) o hidroxialquilo (C<sub>0-2</sub>) incluye hidroxilo, hidroximetilo y hidroxietilo.

"Alquilo" incluye "alquilo no sustituido" y "sustituido", en los que el alquilo puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes para el alquilo sustituido establecidos a continuación.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en halo (por ejemplo, trifluorometilo), alqueno, sustituido alqueno, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, (=S), -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N (alquilo)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>C (=O)R<sub>b</sub>, SO<sub>3</sub>H, -PO (OH)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)(alquilenos C<sub>1-4</sub>)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>(SO<sub>2</sub>)R<sub>b</sub>, -CO<sub>2</sub>(alquilenos C<sub>1-4</sub>)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>(alquilenos C<sub>1-4</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alquilo), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un heterociclo o un heteroarilo, y R<sub>c</sub> se selecciona de entre los mismos grupos que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> pero no es hidrógeno. Cada grupo R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> cuando son distintos a hidrógeno, y cada grupo R<sub>c</sub> tiene opcionalmente hasta tres sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, y/o R<sub>c</sub>, siendo dicho(s) sustituyente(s) iguales o diferentes y eligiéndose independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, O (alquilo C<sub>1-6</sub>), OCF<sub>3</sub>, C(=O)H, C(=O) (alquilo C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), NHCO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), -S (alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1-6</sub>), N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, N (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)alquilo, C(=O) (alquilenos C<sub>1-4</sub>)NH<sub>2</sub>, C(=O) (alquilenos C<sub>1-4</sub>)NH (alquilo), C(=O) (alquilenos C<sub>1-4</sub>)N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilo, benciloxi, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros o un heteroarilo de cinco a seis miembros. Cuando un alquilo sustituido está sustituido con un grupo arilo, heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, dichos sistemas anulares son como se definen a continuación y pueden tener por lo tanto cero, uno, dos o tres sustituyentes, también según se definen a continuación y/o según se ha definido para el alquilo sustituido.

El experto en el campo comprenderá que cuando en este documento se usa la designación "CO<sub>2</sub>", ésta pretende referirse al grupo



- 5 Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el grupo alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término arilalquilo (C<sub>0-4</sub>) incluye un alquilo inferior sustituido con al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo (C<sub>0</sub>).
- 10 El término "alquenilo" (que incluye alquenilo no sustituido o sustituido), solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Son más preferidos los grupos alquenilo con entre 2 y 6 átomos de carbono y con un doble enlace.
- El término "alquinilo" (que incluye alquinilo no sustituido o sustituido), solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Son más preferidos los grupos alquinilo con entre 2 y 6 átomos de carbono y con un triple enlace.
- 15 El término "alquilenilo" (que incluye alquilenilo no sustituido o sustituido), solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 12 átomos de carbono, preferiblemente con entre 1 y 8 átomos de carbono, por ejemplo, {-CH<sub>2</sub>-}<sub>n</sub>, en la que n es entre 1 y 12, preferiblemente 1 - 8. Los más preferidos son los grupos alquilenilo inferior, es decir, grupos alquilenilo con entre 1 y 4 átomos de carbono. Los términos "alquenilenilo" y "alquinilenilo" se refieren a radicales bivalentes de grupos alquenilo y alquinilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente.
- 20 Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo sustituido, estos grupos están sustituidos con entre uno y tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.
- 25 El término "heteroalquilenilo" (que incluye "heteroalquilenilo sustituido" y no sustituido), solo o como parte de otro grupo, se usa en este documento se refiere a grupos hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada saturados e insaturados con entre 2 y 12 átomos de carbono, preferiblemente con entre 2 y 8 átomos de carbono, en los que uno o dos átomos de carbono de la cadena lineal están sustituidos con heteroátomo(s) seleccionado(s) de entre -O-, -S-, -S (=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH- y -NHSO<sub>2</sub>-. Por lo tanto, el término "heteroalquilenilo" incluye grupos bivalentes alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, según se definen a continuación, así como grupos alquilenilo y alquenilenilo con una combinación de heteroátomos en la cadena de alquilo. Como una ilustración, un "heteroalquilenilo" en este documento puede comprender grupos tales como -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub> NH-CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub> S (=O)-CH<sub>2</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, y así sucesivamente. Preferiblemente, un heteroalquilenilo no tiene dos átomos adyacentes seleccionados simultáneamente de entre -O- y -S-.
- 30 Cuando se usa un subíndice con el término heteroalquilenilo, por ejemplo, como en heteroalquilenilo C<sub>2-3</sub>, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono en el grupo además de los heteroátomos. Por lo tanto, por ejemplo, un heteroalquilenilo C<sub>1-2</sub> puede incluir grupos tales como -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> y así sucesivamente.
- 35 El término "heteroalquilenilo sustituido" se refiere a un grupo heteroalquilenilo como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de nitrógeno o de carbono de la cadena de heteroalquilenilo está unido a (o sustituido con) un grupo distinto a hidrógeno. Los átomos de carbono de la cadena de heteroalquilenilo pueden estar sustituidos con un grupo elegido de entre aquellos enumerados anteriormente para los grupos alquilo sustituidos, o con un grupo alquilo o alquilo sustituido adicional. Los átomos de nitrógeno de la cadena de heteroalquilenilo pueden estar sustituidos con un grupo elegido de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o A<sub>1</sub>-Q-A<sub>2</sub>-R<sub>h</sub>, en los que A<sub>1</sub> es un enlace, alquilenilo C<sub>1-2</sub> o alquenilenilo C<sub>2-3</sub>; Q es un enlace, -C(=O)-, -C(=O) NR<sub>d</sub>-, -C(=S) NR<sub>d</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>-, -CO<sub>2</sub>- o -NR<sub>d</sub>CO<sub>2</sub>-; A<sub>2</sub> es un enlace, alquilenilo C<sub>1-3</sub>, alquenilenilo C<sub>2-3</sub>, -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-NR<sub>d</sub>-, -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-NR<sub>d</sub>C(=O)-, -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-S-, -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>- o -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-O-, en los que dichos grupos alquilenilo A<sub>2</sub> son de cadena lineal o ramificada y están opcionalmente sustituidos según se definió en este documento para alquilenilo sustituido; R<sub>h</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo o cicloalquilo; y R<sub>d</sub> se selecciona de entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, según se definió en este documento, siempre, sin embargo, que para un heteroalquilenilo sustituido R<sub>h</sub> no sea hidrógeno cuando A<sub>1</sub>, Q y A<sub>2</sub> son cada uno un enlace.
- 40 Cuando R<sub>h</sub> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, estos anillos están a su vez opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos según se define a continuación en las definiciones de estos términos.
- 45 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente con uno o dos átomos de oxígeno (-O-) en la cadena de alquilo. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye los grupos -O-alquilo C<sub>1-12</sub>-, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, (alquilenilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilenilo C<sub>1-4</sub>)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, y así sucesivamente.
- 55

El término "tioalquilo" o "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido según se ha definido con uno o dos átomos de azufre en la cadena de alquilo. Por ejemplo, el término "tioalquilo" o "alquiltio" incluye los grupos -S-alquilo C<sub>1-12</sub>, -(S -alquileo C<sub>1-6</sub>)-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, y así sucesivamente.

5 Los términos "aminoalquilo" o "alquilamino" se refieren a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente con uno o dos átomos de nitrógeno (-NR-) en la cadena de alquilo. Por ejemplo, el término "aminoalquilo" incluye los grupos -NR-alquilo C<sub>1-12</sub>, -NR-alquileo C<sub>1-6</sub>, -NR-alquilo C<sub>1-6</sub>, etc. (en los que R es preferiblemente hidrógeno, pero puede incluir alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente.) Cuando se usa un subíndice con referencia a un alcoxi, tioalquilo o aminoalquilo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo además de los heteroátomos. Por lo tanto, por ejemplo, aminoalquilo C<sub>1-2</sub> monovalente incluye los grupos -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y -N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Un aminoalquilo inferior comprende un aminoalquilo con entre uno y cuatro átomos de carbono. "Amino" se refiere al grupo NH<sub>2</sub>.

15 Los grupos alcoxi, tioalquilo o aminoalquilo pueden ser monovalentes o bivalentes. Por "monovalente" se entiende que el grupo tiene una valencia (es decir, la capacidad de combinarse con otro grupo), de uno, y por "bivalente" se entiende que el grupo tiene una valencia de dos. Por lo tanto, por ejemplo, un alcoxi monovalente incluye grupos tales como -O-alquilo C<sub>1-12</sub>, -alquileo C<sub>1-6</sub> -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquileo C<sub>1-4</sub> -O-alquileo C<sub>1-4</sub> -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, mientras que un alcoxi bivalente incluye grupos tales como -O-alquileo C<sub>1-12</sub> -, -alquileo C<sub>1-6</sub> -O-alquileo C<sub>1-6</sub> -, -alquileo C<sub>1-4</sub> -O-alquileo C<sub>1-4</sub> -, y así sucesivamente.

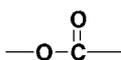
Se entiende que el término "carbonilo" designa el grupo -C(O)-.

20 El término "acilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente, el grupo C(=O)R<sub>e</sub>, así como a los grupos bivalentes -C(=O)- o -C(=O)R<sub>e</sub>-, que están unidos a radicales orgánicos o a anillos en los compuestos de Fórmula (I). El grupo R<sub>e</sub> puede seleccionarse de entre alquilo, alquileo, alquileo, aminoalquilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido o alquileo sustituido, según se ha definido en este documento, o cuando sea apropiado, el correspondiente grupo bivalente, por ejemplo, alquileo, alquileo, etc. Consecuentemente, en los compuestos de Fórmula (I), cuando se establece que R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> pueden ser "acilo," esto pretende incluir una selección para R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> de -C(=O)- y también los grupos -C(=O)R<sub>e</sub>- ó -R<sub>e</sub>C(=O)-, en los que en este caso, el grupo R<sub>e</sub> se seleccionará de entre grupos bivalentes, por ejemplo, alquileo, alquileo, alquileo, alquileo, aminoalquilo bivalente, alquileo sustituido, alquileo sustituido o alquileo sustituido.

El término "alcoxycarbonilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carboxi (



o



35 ) unido a un radical orgánico (CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>), así como a los grupos bivalentes -CO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>- que están unidos a radicales orgánicos en los compuestos de Fórmula (I), en los que R<sub>e</sub> es como se ha definido anteriormente para acilo. El radical orgánico al que está unido el grupo carboxi puede ser monovalente (por ejemplo, -CO<sub>2</sub>-alquilo ó -OC(=O)alquilo), o bivalente (por ejemplo, -CO<sub>2</sub>-alquileo, -OC(=O)alquileo, etc.). Consecuentemente, "alcoxycarbonilo," pretende incluir los grupos -CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>- o -R<sub>e</sub>CO<sub>2</sub>-, en los que en este caso, el grupo R<sub>e</sub> se seleccionará de entre grupos bivalentes, por ejemplo, alquileo, alquileo, alquileo, aminoalquilo bivalente, alquileo sustituido, alquileo sustituido o alquileo sustituido.

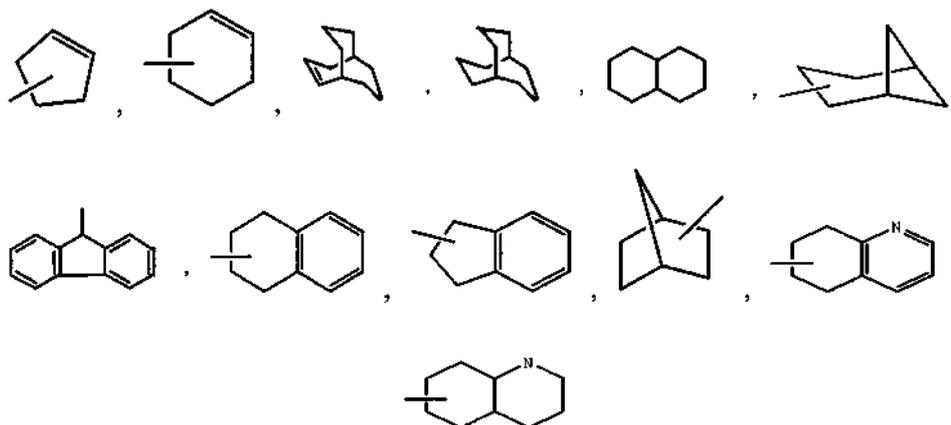
40 El término "amida" o "amidilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere al grupo C(=O) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> (o a otros grupos R distintos a R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> unidos a un átomo de N), en los que los grupos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como se estableció anteriormente en la definición de los grupos alquilo sustituidos.

45 El término "sulfonilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo sulfóxido unido a un radical orgánico en los compuestos de Fórmula (I), más particularmente, el grupo monovalente S(O)<sub>1-2</sub>-R<sub>e</sub> o el grupo bivalente -S(O)<sub>1-2</sub>- unido a radicales orgánicos en los compuestos de Fórmula (I). Consecuentemente, en los compuestos de Fórmula (I), "sulfonilo," pretende incluir -S(=O)- ó -SO<sub>2</sub>- así como los grupos -S(=O)R<sub>e</sub>-, -R<sub>e</sub>S(=O)-, -SO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>- ó -R<sub>e</sub>SO<sub>2</sub>-, en los que en este caso, el grupo R<sub>e</sub> se seleccionará de entre los mencionados anteriormente para los grupos acilo y alcoxycarbonilo.

50 El término "sulfonamidilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> (o a otros grupos R distintos a R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> unidos a un átomo de N), en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos. Adicionalmente, el grupo sulfonamidilo puede ser bivalente, en cuyo caso uno de los grupos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> será un enlace. Por lo tanto, en los compuestos de Fórmula (I), sulfonamidilo pretende indicar el

grupo  $-S(O)_2NR_a-$ .

- El término "cicloalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos hidrocarbonados totalmente saturados y parcialmente insaturados de entre 3 y 9, preferiblemente de entre 3 y 6 átomos de carbono. Consecuentemente, el término "cicloalquilo" pretende incluir un anillo cicloalqueno (por ejemplo, ciclohexenilo). El término "cicloalquilo" incluye dichos anillos con cero, uno, dos o tres sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, sustituido alquilo, alqueno, sustituido alqueno, alquinilo, nitro, ciano, oxo ( $=O$ ),  $OR_a$ ,  $SR_a$ , ( $=S$ ),  $-NR_aR_b$ ,  $-N$  (alquilo) $_3^+$ ,  $-NR_aSO_2$ ,  $-NR_aSO_2R_c$ ,  $-SO_2R_c$ ,  $-SO_2NR_aR_b$ ,  $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ ,  $SO_3H$ ,  $-PO(OH)_2$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-CO_2R_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ )  $NR_aR_b$ ,  $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ ,  $-CO_2$  (alqueno  $C_{1-4}$ )  $NR_aR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aCO_2R_b$ ,  $-NR_a$  (alqueno  $C_{1-4}$ )  $CO_2R_b$ ,  $=N-OH$ ,  $=N-O$ -alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos, y también están a su vez opcionalmente sustituidos como se estableció anteriormente en la definición de los grupos alquilo sustituidos. El término "cicloalquilo" también incluye dichos anillos que tienen un segundo anillo fusionado a los mismos (por ejemplo, incluyendo anillos de benzo, heterociclo o heteroarilo) o con un puente carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono. Cuando un cicloalquilo está sustituido con un anillo adicional (contiene un segundo anillo fusionado al mismo), dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con entre uno y dos de alquilo ( $C_{1-4}$ ), alqueno ( $C_{2-4}$ ), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $O$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $OCF_3$ ,  $C(=O)H$ ,  $C(=O)$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CO_2H$ ,  $CO_2$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHCO_2$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-S$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NH_2$ ,  $NH$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$  (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ ,  $N$  (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_3^+$ ,  $SO_2$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ ) $NH_2$ ,  $C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ ) $NH$  (alquilo), y/o  $C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ ) $N$  (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ .
- Consecuentemente, en los compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc., así, los siguientes sistemas anulares:



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del (los) anillo(s). Algunos grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

25

y



30

El término "halo" o "halógeno", solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

El término "haloalquilo", solo o como parte de otro grupo, significa un alquilo sustituido con uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

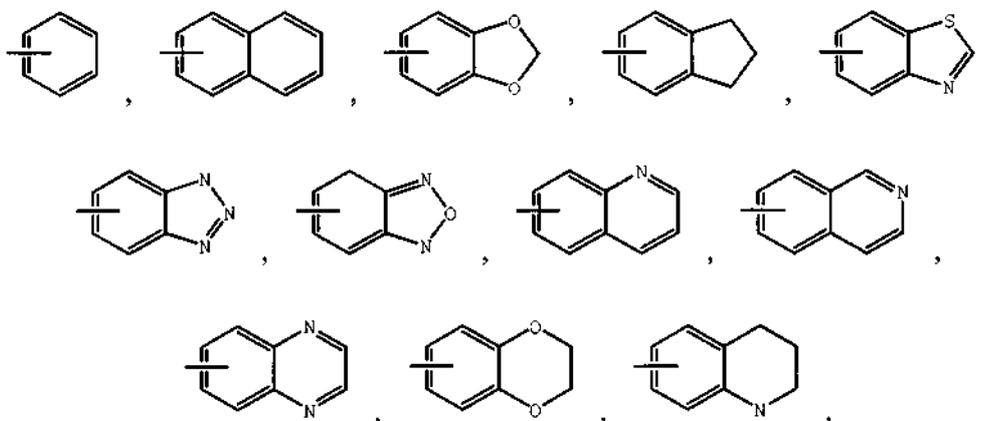
El término "haloalcoxi", solo o como parte de otro grupo, significa un grupo alcoxi con uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye  $OCF_3$ .

35

El término "arilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a fenilo, bifenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El término "arilo" incluye dichos anillos con cero, uno, dos o tres sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, sustituido alquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, nitro, ciano,  $OR_a$ ,

5 SR<sub>a</sub>, (=S), -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N (alquilo)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, SO<sub>3</sub>H, -PO (OH)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O) NR<sub>a</sub>(SO<sub>2</sub>)R<sub>b</sub>, -CO<sub>2</sub> (alquileo C<sub>1-4</sub>) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N R<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>(alquileo C<sub>1-4</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos, y también están a su vez  
 10 opcionalmente sustituidos según se estableció anteriormente, o cualquiera de los sustituyentes para el alquilo establecidos anteriormente en este documento. Adicionalmente, dos sustituyentes unidos a un arilo, particularmente a un grupo fenilo, pueden unirse para formar un anillo adicional tal como un anillo fusionado o espiri, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, o un heterociclo o heteroarilo fusionado. Cuando un arilo está sustituido con un anillo adicional (o tiene un segundo anillo fusionado al mismo), dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con  
 15 entre uno y cuatro, preferiblemente con uno o dos de alquilo (C<sub>1-4</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, O (alquilo C<sub>1-4</sub>), OCF<sub>3</sub>, C(=O)H, C(=O) (alquilo C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-4</sub>), NHCO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-4</sub>), -S (alquilo C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C(=O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-4</sub>), C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>)NH<sub>2</sub>, C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>)NH (alquilo), y/o C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>)N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>.

Por lo tanto, ejemplos de grupos arilo incluyen:

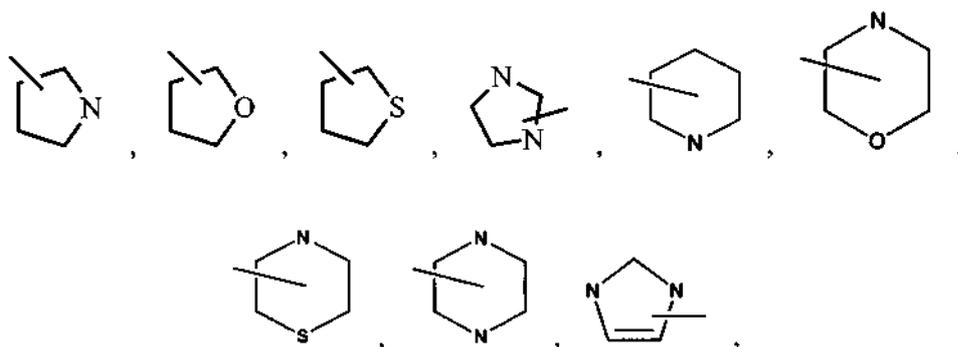


y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

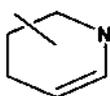
20 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" o "cicloheteroalquilo", solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos no aromáticos de 3 a 7 miembros, a grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y a grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N) (también denominado como cicloheteroalquilo o heterocicloalquilo). Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos, y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados  
 25 que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El anillo de heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, (=S), -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N (alquilo)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, SO<sub>3</sub>H, -PO (OH)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O) NR<sub>a</sub>(SO<sub>2</sub>)R<sub>b</sub>, -CO<sub>2</sub> (alquileo C<sub>1-4</sub>) NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>(alquileo C<sub>1-4</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos, y a su vez están  
 35 opcionalmente sustituidos según se estableció anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con de uno a dos de alquilo (C<sub>1-4</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, O (alquilo C<sub>1-4</sub>), OCF<sub>3</sub>, C(=O)H, C(=O) (alquilo C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-4</sub>), NHCO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-4</sub>), -S (alquilo C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-4</sub>), C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>)NH<sub>2</sub>, C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>)NH (alquilo) y/o C(=O) (alquileo C<sub>1-4</sub>)N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>.

40 Algunos grupos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperacino, 2-oxopiperacino, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, tiamorfolino, sulfóxido, tiamorfolino sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotieno, y similares. Algunos grupos heterociclo bicíclicos ejemplares incluyen quinuclidino.

45 Grupos heterociclo preferidos en los compuestos de fórmula (I) incluyen



y



que opcionalmente pueden estar sustituidos.

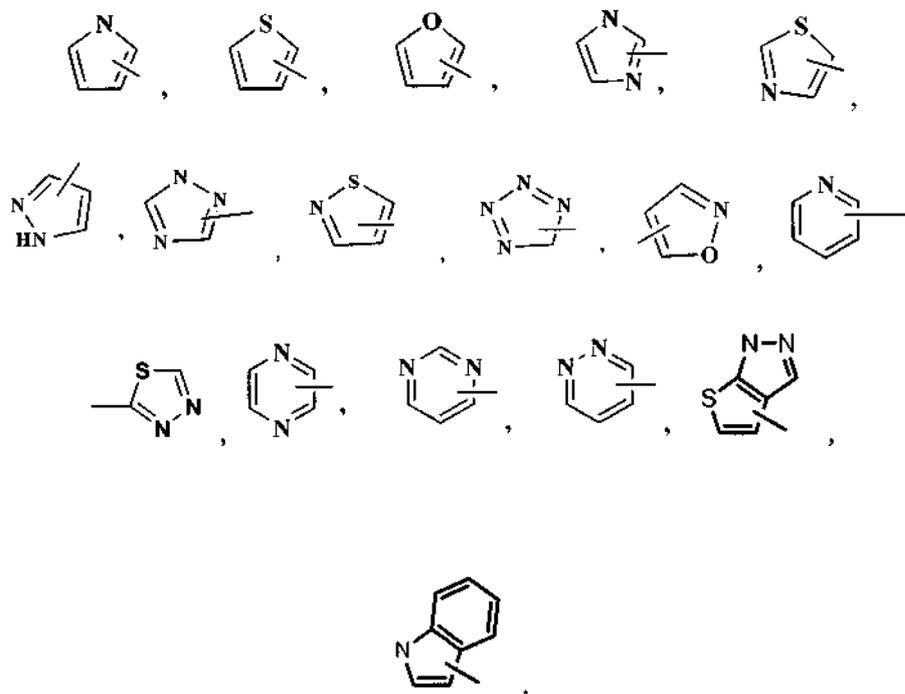
- 5 El término "heteroarilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 ó 6 miembros, a grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y a grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo contiene un heteroátomo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o
- 10 menos, y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que sean bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser
- 15 aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema anular de heteroarilo puede contener cero, uno, dos ó tres sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $(=S)$ ,  $-NR_aR_b$ ,  $-N$  (alquilo) $_3^+$ ,  $-NR_aSO_2$ ,  $-NR_aSO_2R_c$ ,  $-SO_2R_c$ ,  $-SO_2NR_aR_b$ ,  $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ ,  $SO_3H$ ,  $-PO(OH)_2$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-CO_2R_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ )  $NR_aR_b$ ,  $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ ,  $-CO_2$  (alqueno  $C_{1-4}$ )  $NR_aR_b$ , oxo  $(=O)$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aCO_2R_b$ ,  $-NR_a$  (alqueno  $C_{1-4}$ )  $CO_2R_b$ , arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son como se han definido
- 20 anteriormente para los grupos alquilo sustituidos, y a su vez están opcionalmente sustituidos según se estableció anteriormente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con entre uno y dos de alquilo ( $C_{1-4}$ ), alqueno ( $C_{2-4}$ ), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro,  $CF_3$ , O (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $OCF_3$ ,  $C(=O)H$ ,  $C(=O)$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CO_2H$ ,  $CO_2$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHCO_2$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-S$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NH_2$ ,  $NH$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$  (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ ,  $N$  (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_3^+$ ,  $SO_2$  (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ ) $NH_2$ ,  $C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ ) $NH$  (alquilo), y/o  $C(=O)$  (alqueno  $C_{1-4}$ ) $N$  (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ .

30 Algunos grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, triacínilo y similares.

Algunos grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolicínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

35 Algunos grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula (I), grupos heteroarilo preferidos incluyen



y

y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible.

- 5 Salvo que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), a un cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), a un heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o a un heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo) nombrado específicamente, salvo que se indique específicamente de otro modo, la referencia pretende incluir anillos con entre 0 y 3, preferiblemente de 0 - 2, sustituyentes elegidos de entre aquellos establecidos anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

- 10 El término "heteroátomos" debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "carbocíclico" significa un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son de carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan de entre los establecidos anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

- 15 Cuando en este documento se usa el término "insaturado" para referirse a un anillo o a un grupo, el anillo o el grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

- 20 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por el experto en el campo para proporcionar fracciones y compuestos estables, y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la elaboración de compuestos farmacéuticamente aceptables.

El término "tautómero" se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las sales de los mismos que pueden existir en su forma tautómera, en la que los átomos de hidrógeno están transpuestos en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas son consecuentemente reordenados. Debería entenderse que todas las formas tautómeras, siempre que puedan existir, están incluidas en la invención.

- 25 Los términos "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables se refieren a las sales básicas formadas con bases inorgánicas y orgánicas. Dichas sales incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, de sodio y de potasio (que son preferidas); sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de amina (por ejemplo, sal de dicitohexilamina, y sales de benzatrina, de N-metil-D-glucamina y de hidrabamina); y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares; e iones bipolares, las denominadas "sales internas". Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación del producto.

- 35 El término "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables también incluye sales de adición ácida. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido halhídrico tal como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos o no, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo,

5 ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxycarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil(C<sub>1-4</sub>) o arilsulfónicos que están sustituidos o no, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico.

10 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención están contemplados, tanto en mezcla como en una forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera o los sustituyentes R. Consecuentemente, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, pueden ser separados mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccionada.

Los compuestos inventivos pueden estar en forma libre o de solvato (por ejemplo, hidrato).

### 15 **Combinaciones**

20 Cuando se desee, los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) pueden usarse junto con uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos tales como inmunosupresores, agentes antineoplásicos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, agentes anti-hiperproliferativos vasculares, agentes antidepresivos, agentes hipolipemiantes o agentes reductores de lípidos o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabéticos, agentes anti-obesidad, agentes antihipertensores, inhibidores de la agregación plaquetaria y/o agentes anti-osteoporosis, que pueden ser administrados por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral individual, o mediante inyección

25 Los inmunosupresores que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen ciclosporinas, por ejemplo ciclosporina A, micofenolato, interferón-beta, desoxispergolina, FK-506 o Ant.-IL-2.

Los agentes antineoplásicos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, carboplatino, y similares.

30 Los agentes antivíricos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancocina, vidarabina, y similares.

35 Los agentes antiinflamatorios que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como ibuprofeno, inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, rofecoxib, ácido acetilsalicílico, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, esteroides tales como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona, compuestos de oro tales como tiomalato sódico de oro, inhibidores del TNF- $\alpha$  tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble del TNF, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos, infliximab (Remicade<sup>®</sup> Centocor, Inc.), CTLA-4lg, LEA29Y, anticuerpos tales como anti-ICAM-3, anti-receptor de la IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (a.k.a. "gp39"), tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD154, proteínas de fusión tales como etanorccept, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y/o CD154 gp39 (por ejemplo, CD40lg y CD8 gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función del NF- $\kappa$ B, tales como desoxispergualina (DSG).

Los agentes antifúngicos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen fluconazol, miconazol, anfotericina B, y similares.

45 Los antibióticos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen penicilina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, vancomicina, minociclina, clindamicina o cefalexina.

Los agentes anti-hiperproliferativos vasculares que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf),

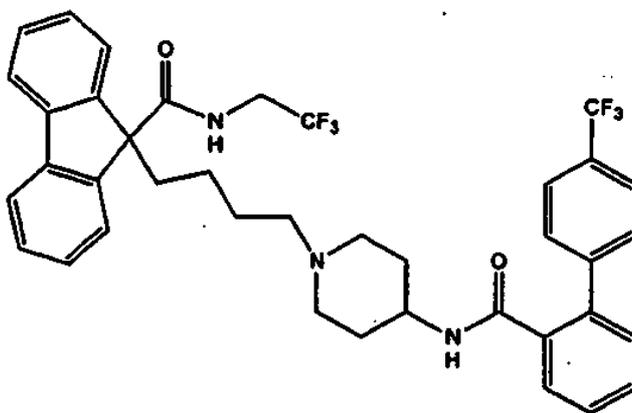
50 El agente hipolipemiente o el agente reductor de lípidos o los agentes moduladores de lípidos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención pueden incluir 1, 2, 3 o más inhibidores de la MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la sintetasa de escualeno, derivados del ácido fibrico, inhibidores de la ACAT, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na<sup>+</sup>/ácidos biliares, reguladores por incremento de la actividad del receptor de las LDL, secuestrantes de ácidos biliares y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

55

Los inhibidores de la MTP empleados en este documento incluyen los inhibidores de la MTP desvelados en la Patente de EE.UU. N° 5.595.872, en la Patente de EE.UU. N° 5.739.135, en la Patente de EE.UU. N° 5.712.279, en la Patente de EE.UU. N° 5.760.246, en la Patente de EE.UU. N° 5.827.875, en la Patente de EE.UU. N° 5.885.983 y en la Solicitud de EE.UU. con número de serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora Patente de EE.UU. N° 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores preferidos de la MTP desvelados en cada una de las anteriores patentes y solicitudes.

Los inhibidores de la MTP más preferidos que se van a emplear de acuerdo con la presente invención incluyen los inhibidores preferidos de la MTP según se establece en las patentes de EE.UU. N°s 5.739.135 y 5.712.279, y en la Patente de EE.UU. N° 5.760.246.

El inhibidor de la MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida



El agente hipolipemiante puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y los compuestos relacionados, según se desvela en la Patente de EE.UU. N° 3.983.140, lovastatina (mevinolin) y los compuestos relacionados, según se desvela en la Patente de EE.UU. N° 4.231.938, pravastatina y los compuestos relacionados, tales como los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.346.227, simvastatina y los compuestos relacionados, según se desvela en las Patentes de EE.UU. N°s 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en este documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, desvelada en la Patente de EE.UU. N° 5.354.772, cerivastatina, desvelada en las Patentes de EE.UU. N°s 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina desvelada en las Patentes de EE.UU. N°s 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) desvelada en la Patente de EE.UU. N° 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) desvelada en la Patente de EE.UU. N° 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados desvelados en la Patente de EE.UU. N° 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona tales como los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona según se desvela en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol sustituido -1-il)-alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas, según se desvela en la Patente de EE.UU. N° 4.647.576, SC-45355 de Searle (un derivado 3-sustituido del ácido pentanodioico) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona según se desvela en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico según se desvelan en la Patente Francesa N° 2.596.393, pirrol 2,3-disustituido, derivados de furano y tiofeno según se desvelan en la Solicitud de Patente Europea N° 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona según se desvelan en la Patente de EE.UU. N° 4.686.237, octahidronaftalenos tales como los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) según se desvelan en la Solicitud de Patente Europea N° 0142146 A2, y los derivados de quinolina y piridina desvelados en las Patentes de EE.UU. N° 5.506.219 y 5.691.322.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en este documento se desvelan en el documento GB 2205837.

Los inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para su uso en este documento incluyen, pero no se limitan a,  $\alpha$ -fosfono-sulfonatos desvelados en la Patente de EE.UU. N° 5.712.396, los desvelados por Biller y col., J. Med. Chem., 31 (10): 1869 - 1871 (1988), incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides así como otros inhibidores conocidos de la sintetasa de escualeno, por ejemplo, según se desvelan en las Patentes de EE.UU. N° 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M. y Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2: 1 - 40 (1996).

Además, otros inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para su uso en este documento incluyen los pirofosfatos terpenoides desvelados por P. Ortiz de Montellano y col., J. Med. Chem., 20: 243 - 249 (1977), el análogo de A difosfato de farnesilo y los análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) según desvelan Corey y

Volante, J. Am. Chem. Soc., 98: 1291 - 1293 (1976), los fosfinilfosfonatos comunicados por McClard, R. W. y col., J. Am. Chem. Soc., 109: 5544 (1987), y los ciclopropanos comunicados por Capson, T. L., disertación de PhD, Dept. Med. Chem. U. de Utah, Resumen, Tabla of Contenidos, páginas 16, 17, 40 - 43, 48 - 51, Resumen (junio de 1987).

5 Otros agentes hipolipemiantes adecuados para su uso en este documento incluyen, pero no se limitan a, derivados del ácido fíbrico, tales como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y los compuestos relacionados según se desvelan en la Patente de EE.UU. N° 3.674.836, siendo preferidos probucol y gemfibrozilo, secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex<sup>®</sup>, Policexide<sup>®</sup>) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado N-sustituido de etanolamina), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipestatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados disustituidos de urea), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, ácido acetilsalicílico, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones tales como los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol sérico conocidos.

10 El agente hipolipemiante puede ser un inhibidor de la ACAT, tales como los desvelados en, Drugs of the Future, 24: 9 - 15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi y col., "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137 (1): 77 - 85 (1998), Ghiselli, Giancarlo, "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Cardiovasc. Drug Rev., 16 (1): 16 - 30 (1998); Smith, C., y col., "RP 73163: a bioavailable alquilsulfonil-difenilimidazol ACAT inhibitor", Bioorg. Med. Chem. Lett., 6 (1): 47 - 50 (1996); Krause y col., "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Inflammation: Mediators Pathways, CRC, Boca Raton, Fla., publ., Ruffolo, Robert R., Jr., Hollinger, Manfred A., eds., páginas 173 - 198 (1995); Sliskovic y col., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Curr. Med. Chem., 1 (3): 204 - 25 (1994); Stout y col., "Inhibitors of acil-CoA:cholesterol O-acil transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acil-CoA: cholesterol aciltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl] ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Chemtracts: Org. Chem., 8 (6): 359 - 362 (1995), o TS-962 (acetamide, N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(tetradecilthio)-) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

15 El agente hipolipemiante puede ser un regulador por incremento de la actividad del receptor de LD2, tales como MD-700 (1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (colestan-3-ol, 4-(2-propenil)-, (3a, 4a, 5a)-) (Eli Lilly).

20 El agente hipolipemiante puede ser un inhibidor de la absorción del colesterol, preferiblemente ezetimibe de Schering-Plough (SCH58235) y SCH48461, así como los desvelados en Atherosclerosis, 115: 45 - 63 (1995) y J. Med. Chem., 41: 973 (1998).

25 El agente hipolipemiante puede ser un inhibidor ileal del cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácidos biliares, tales como los desvelados en Drugs of the Future, 24: 425 - 430 (1999).

30 El agente moderador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP), tales como CP 529.414 (torcetrapib) de Pfizer (documento WO 00/38722 y documento EP 818448) y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

35 El inhibidor de la liasa de citrato de ATP que puede emplearse en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 5.447.954.

40 Algunos agentes hipolipemiantes preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina y visastatina y ZD-4522.

45 Las patentes de EE.UU. mencionadas anteriormente se incorporan por referencia en este documento. Las cantidades las dosis empleadas serán las indicadas en el Physicians' Desk Reference y/o en las patentes indicadas anteriormente.

50 Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención se emplearán en una proporción ponderal del agente hipolipemiante (cuando esté presente), en el intervalo de desde aproximadamente 500:1 hasta aproximadamente 1:500, preferiblemente de desde aproximadamente 100:1 hasta aproximadamente 1:100.

55 La dosis administrada debe ser ajustada cuidadosamente según la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, la forma y el régimen de dosificación y el resultado deseado.

Las dosis y las formulaciones para el agente hipolipemiante serán como las desveladas en las diversas patentes y solicitudes analizadas anteriormente.

Las dosis las formulaciones de los demás agentes hipolipemiantes que se van a emplear, donde sea aplicable, serán según se establezca en la última edición del Physicians' Desk Reference.

5 Para la administración oral puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de la MTP en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg y preferiblemente de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg, entre una y cuatro veces al día.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la MTP en una cantidad de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, entre una y cuatro veces al día.

10 Para la administración oral puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en las dosis empleadas según se indica en el Physicians' Desk Reference, tales como en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 1 hasta 2.000 mg, y preferiblemente de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 200 mg.

15 El inhibidor de la sintetasa de escualeno puede emplearse en unas dosis en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2.000 mg y preferiblemente de desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 200 mg.

20 Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 80 mg, y más preferiblemente de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la sintetasa de escualeno en una cantidad de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200 mg.

25 El agente hipolipemiente también puede ser un inhibidor de la lipoxigenasa, incluyendo un inhibidor de la 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de benzoimidazol, según se desvelan en el documento WO 97/12615, inhibidores de la 15-LO según se desvelan en el documento WO 97/12613, isotiazolonas según se desvelan en el documento WO 96/38144, e inhibidores de la 15-LO según desvelan Sendobry y col., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties",  
30 Brit. J. Pharmacology, 120: 1199 - 1206 (1997), y Cornicelli y col., "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5: 11 - 20 (1999).

Los compuestos de Fórmula (Ia) o (b) y el agente hipolipemiente pueden emplearse conjuntamente en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral individuales tomadas al mismo tiempo.

35 Las composiciones descritas anteriormente pueden ser administradas en las formas de dosificación como se ha descrito anteriormente en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser recomendable comenzar en un paciente con una combinación de dosis bajas y aumentar gradualmente hasta una combinación de dosis altas.

El agente hipolipemiente preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, así como niacina y/o colestagel.

40 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente junto con el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucémicos incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tengan preferiblemente un mecanismo de acción diferente al de los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonil ureas, inhibidores de la glucosidasa, agonistas del PPAR  $\gamma$ , tales como tiazolidinadonas, inhibidores de la  $\alpha$ P2, inhibidores de la peptidasa de dipeptidilo IV (DP4), inhibidores del SGLT2 y/o meglitinidas, así como insulina y/o el péptido glucagonoide de tipo 1 (GLP-1).  
45

El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiperoglucémico oral, preferiblemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferiblemente metformina HCl.

50 Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) se emplearán en una proporción ponderal con respecto a la biguanida en el intervalo de desde aproximadamente 0,001:1 hasta aproximadamente 10:1, preferiblemente de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 5:1.

El otro agente antidiabético también puede ser preferiblemente una sulfonil urea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (desvelado en la Patente de EE.UU. Nº 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperoglucémicos que actúan sobre el canal

dependiente de ATP de las células  $\beta$ , siendo preferidas gliburida y glipizida, que puede ser administradas en las mismas formas de dosificación oral o por separado.

5 Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) se emplearán en una proporción ponderal con respecto a la sulfonil urea en el intervalo de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de desde aproximadamente 0,02:1 hasta aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa tal como acarbosa (desvelada en la Patente de EE.UU. N° 4.904.769) o miglitol (desvelado en la Patente de EE.UU. N° 4.639.436), que pueden ser administrados en las mismas formas de dosificación oral o por separado.

10 Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) se emplearán en una proporción ponderal con respecto al inhibidor de la glucosidasa en un intervalo de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de desde aproximadamente 0,05:1 hasta aproximadamente 10:1.

15 Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) se emplearán junto con un agonista del PPAR  $\gamma$  tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinadiona u otros sensibilizantes a insulina (que tiene un efecto de sensibilización a la insulina en pacientes con NIDDM) tales como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin<sup>®</sup>, desvelada en la Patente de EE.UU. N° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (desvelado en la Patente de EE.UU. N° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome (farglitazar), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (reglitazar) (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (rivoglitazona) (Sankyo/WL), NN-2344 (balaglitazona) (Dr. Reddy/NN) o YM-440 ((Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]-fenoxibut-2-eno) (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

20 Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) se emplearán en una proporción ponderal con respecto a la tiazolidinadiona en una cantidad el intervalo de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10:1.

La sulfonil urea y la tiazolidinadiona en unas cantidades menores de aproximadamente 150 mg del agente antidiabético oral pueden ser incorporadas en un único comprimido con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib),

25 Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) también pueden emplearse junto con un agente antihiper glucémico tal como insulina o con el péptido glucagonoide de tipo 1 (GLP-1) tal como la amida del GLP-1(1-36), la amida del GLP-1(7-36), el GLP-1(7-37) (según se desvela en la Patente de EE.UU. N° 5.614.492 a favor de Habener, cuya desvelación se incorpora a la presente memoria por referencia), así como AC2993 (exenatida) (Amylin) y LY-315902 (8-37- el péptido glucagonoide de tipo 1 (humano), N-[3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropil]-26-L-arginina-34-[N6-(1-oxooctil)-L-lisina]-) (Lilly), que pueden ser administrados mediante inyección, intranasal, inhalación o dispositivos transdérmicos o bucales.

30

35 Cuando están presentes, la metformina, las sulfonil ureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y los inhibidores de la glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden emplearse en las formulaciones como se ha descrito anteriormente, y en unas cantidades y dosis según se indican en Physicians' Desk Reference (PDR).

Cuando está presente, la metformina o la sal de la misma puede emplearse en unas cantidades en el intervalo de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2.000 mg al día, que pueden ser administrados en dosis únicas o divididas entre una y cuatro veces al día.

40 Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidinadiona puede emplearse en unas cantidades en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2.000 mg/día, que pueden ser administrados en dosis únicas o divididas entre una y cuatro veces al día.

Cuando está presente, la insulina puede emplearse en las formulaciones, cantidades y dosis según se indica en Physicians' Desk Reference.

45 Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 pueden ser administrados en formulaciones bucales orales, mediante una administración nasal o parenteral según se describe en las Patentes de EE.UU. N°s 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

50 El otro agente antidiabético también puede ser un agonista doble del PPAR  $\alpha/\gamma$  tal como AR-HO39242 (tesaglitazar) (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (benzamida, 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]- (Kyorin Merck), así como los desvelados por Murakami y col., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alfa) and PPAR gamma. Effect on PPAR alfa Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47: 1841 - 1847 (1998).

El agente antidiabético puede ser un inhibidor del SGLT2 tal como se desvela en la Solicitud de EE.UU. con número de serie 09/679,027, presentada el 4 de octubre de 2000, empleando las dosis según se establece en ese documento. Son preferidos los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de la  $\alpha$ P2 tal como se desvela en la Solicitud de EE.UU. con número de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la Solicitud de EE.UU. con número de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, empleando las dosis según se establece en este documento. Son preferidos los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

5 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de la DP4 tal como se desvela en la Solicitud de EE.UU. con número de serie 09/788.173 presentada el 16 de febrero de 2001, en el documento WO99/38501, en el documento WO99/46272, en el documento WO99/67279 (PROBIODRUG), en el documento WO99/67278 (PROBIODRUG), en el documento WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-cyano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) según desvelan Hughes y col., *Biochemistry*, 38 (36): 11597 - 11603  
10 (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (desvelado por Yamada y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8: 1537 - 1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas según desvelan Ashworth y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6 (22): 1163 - 1166 y 2745 - 2748 (1996) empleando las dosis según se establece en las referencias anteriores.

15 La meglitinida que puede emplearse opcionalmente junto con el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (mitiglinida) (PF/Kissei), siendo preferida la repaglinida.

El compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) se empleará en una proporción ponderal con respecto a la meglitinida, un agonista del PPAR  $\gamma$ , un agonista doble del PPAR  $\alpha/\gamma$ , un inhibidor de la  $\alpha$ P2, un inhibidor de la DP4 o un inhibidor del SGLT2 en el intervalo de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10:1.

20 El otro tipo de agente terapéutico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad incluyendo un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y de dopamina), un inhibidor de la  $\alpha$ P2, un agonista del receptor tiroideo y/o un agente anorexígeno.

25 El agonista beta 3 adrenérgico que puede emplearse opcionalmente junto con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser AJ9677 (rafabegron) (Takeda/Dainippon), L750355 (benecensulfonamida, N-[4-[2-[[2S]-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxiopropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-) (Merck) o CP331684 (ácido 4-[2-[[2-(6-aminopiridin-3-il)-2 (R)-hidroxietil]-amino]etoxi]fenil] acético) (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos según se desvela en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo preferidos AJ9677, L750.355 (bencensulfonamida, N-[4-[2-[[2S]-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxiopropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil))  
30 y CP331684.

El inhibidor de la lipasa que puede emplearse opcionalmente junto con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo preferido el orlistat.

35 El inhibidor de la recaptación de serotonina (y de dopamina) que puede emplearse opcionalmente junto con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), siendo preferidos sibutramina y topiramato.

40 El agonista del receptor tiroideo que puede emplearse opcionalmente junto con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser un ligando del receptor tiroideo según se desvela en el documento WO97/21993 (U. Cal SF), en el documento WO99/00353 (KaroBio), en el documento WO00/039077 (KaroBio) y en la Solicitud Provisional de EE.UU. 60/183.223 presentada el 17 de febrero de 2000, siendo preferidos los compuestos de las solicitudes de KaroBio y de la anterior solicitud provisional de EE.UU.

El agente anorexígeno que puede emplearse opcionalmente junto con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) puede ser dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferida la dexanfetamina.

45 Los diversos agentes anti-obesidad descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma de dosificación con el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o en diferentes formas de dosificación, en unas dosis y unos regímenes conocidos generalmente en la técnica o en el PDR.

Los agentes antihipertensores que pueden emplearse junto con el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de NEP/ECA, así como bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos y otros tipos de agentes antihipertensores, incluyendo diuréticos.

50 El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que puede emplearse en este documento incluye aquellos que contienen una fracción mercapto (-S-) tales como derivados de prolina sustituida, tales como cualesquiera de los desvelados en la Patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 4.046.889 a favor de Ondetti y col. mencionada anteriormente, siendo preferido el captopril, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y los derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas tales como cualesquiera de los desvelados en la Patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 4.316.906, siendo  
55 preferido el zofenopril.

Otros ejemplos de inhibidores de la ECA que contienen mercapto que pueden emplearse en este documento incluyen rentiapril (fentiapril, Santen) desvelado en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 10: 131 (1983); así como pivopril e YS980.

5 Otros ejemplos de inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina que pueden emplearse en este documento incluyen cualquiera de los desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.374.829 mencionada anteriormente, siendo preferida N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, enalapril, cualquiera de los aminofosfonatos sustituidos o iminoácidos o sales desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.452.790, siendo preferida (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronapril), las fosfinilalcanoil prolinas desveladas en la Patente de EE.UU. N° 4.168.267 mencionada anteriormente, siendo preferido el fosinopril, 10 cualquiera de las prolinas fosfinilalcanoil sustituidas desveladas en la Patente de EE.UU. N° 4.337.201, y los fosfonamidatos desvelados en la Patente de EE.UU. N° 4.432.971 analizados anteriormente.

Otros ejemplos de inhibidores de la ECA que pueden emplearse en este documento incluyen BRL 36.378 de Beecham según se desvela en las Solicitudes de Patente Europea N°s 80822 y 60668; MC-838 de Chugai desvelado en C.A. 102: 72588v y Jap. J. Pharmacol. 40: 373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (ácido 3-([1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzacepin-1-acético HCl) desvelado en la Patente del Reino Unido N° 2103614, y CGS 16.617 (ácido 3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzacepin-1-etanoico) desvelado en la Patente de EE.UU. N° 4.473.575; cetapril (alacepril, Dainippon) desvelado en Eur. Therap. Res., 39: 671 (1986), 40: 543 (1986); ramipril (Hoechst) desvelado en la Patente Europea N° 79-022 y en Curr. Ther. Res., 40: 74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) desvelado en Arzneimittelforschung, 34: 1254 (1985), 20 cilazapril (Hoffman-LaRoche) desvelado en J. Cardiovasc. Pharmacol., 9: 39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) desvelado en FEBS Lett., 165: 201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) desvelado en la Patente de EE.UU. N° 4.385.051; indolapril (Schering) desvelado en J. Cardiovasc. Pharmacol., 5: 643, 655 (1983), espirapril (Schering) desvelado en Acta. Pharmacol. Toxicol., 59 (Suplemento 5): 173 (1986); perindopril (Servier) desvelado en Eur. J. Clin. Pharmacol., 31: 519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) desvelado en la Patente de EE.UU. N° 4.344.949 y 25 C1925 (Warner-Lambert) (ácido [3S-[2[R(\*)R(\*)]]3R(\*)]-2-[2-[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolincarboxílico HCl), desvelado en Pharmacologist, 26: 243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) desvelado en J. Med. Chem., 26: 394 (1983).

Los inhibidores de la ECA preferidos son captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benacepril, fentiapril, ramipril y moexipril.

30 En este documento también pueden emplearse inhibidores de NEP/ECA, ya que poseen una actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra (NEP) y una actividad inhibidora de la enzima convertora de la angiotensina (ECA). Algunos ejemplos de inhibidores de NEP/ECA adecuados para su uso en este documento incluyen los desvelados en las Patentes de EE.UU. N°s 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, en la Patente de EE.UU. N° 5.552.397, en la Patente de EE.UU. N° 5.504.080, Patente de EE.UU. N° 5.612.359, en la Patente de 35 EE.UU. N° 5.525.723, en las Solicitudes de Patente Europea 0599444, 0481522, 0599444, 0595610, en las Solicitudes de Patente Europea 0534363A2, 534396 y 534492, y en la Solicitud de Patente Europea 0629627A2.

Los inhibidores de NEP/ECA preferidos y las dosis de los mismos que están designadas como preferidas en las anteriores patentes/solicitudes, patentes de EE.UU. que se incorporan a este documento por referencia; los más preferidos son omapatrilat ácido ([S-(R\*, R\*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatri-lat)) y CGS 30440.

El antagonista del receptor de la angiotensina II (también denominado en este documento antagonista de la angiotensina II o antagonista de la AII) adecuado para su uso en este documento incluye, pero no se limita a, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, tasosartán o eprosartán, siendo preferidos irbesartán, losartán o valsartán.

45 Una forma de dosificación oral, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la ECA o el antagonista de la AII en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 mg y más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 150 mg.

Para su administración parenteral, el inhibidor de la ECA, el antagonista de la angiotensina II o el inhibidor de 50 NEP/ECA se empleará en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg.

Cuando un fármaco se va a administrar por vía intravenosa, estará formulado en vehículos convencionales tales como agua destilada, disolución salina, disolución de Ringer u otros portadores convencionales.

55 Se apreciará que las dosis preferidas del inhibidor de la ECA y del antagonista de la AII, así como de otros antihipertensores desvelados en este documento, serán según se establezca en la última edición del Physicians' Desk Reference (PDR).

Otros ejemplos de agentes antihipertensores preferidos adecuados para su uso en este documento incluyen omapatrilat (Vanlev<sup>®</sup>) besilato de amlodipino (Norvasc<sup>®</sup>), prazosin HCl (Minipress<sup>®</sup>), verapamilo, nifedipino, nadolol, diltiazem, felodipino, nisoldipino, isradipino, nicardipino, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosin, doxazosin, propranolol y clonidina HCl (Catapres<sup>®</sup>).

- 5 Los diuréticos que pueden emplearse junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espirolactona e indapamida.

Los agentes antiplaquetarios que pueden emplearse junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida e ifetroban, siendo preferidos clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

- 10 Los agentes antiplaquetarios pueden emplearse en las cantidades indicadas en el PDR. El ifetroban puede emplearse en unas cantidades según se establece en la Patente de EE.UU. Nº 5.100.889.

Los agentes antiosteoporóticos adecuados para su uso en este documento junto con los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) de la invención incluyen hormona paratiroidea o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax<sup>®</sup>).

- 15 Las dosis empleadas de los fármacos anteriores serán según se establece en el Physicians' Desk Reference.

### Formulaciones farmacéuticas

La composición farmacéutica de la invención incluye un portador, un adyuvante un o vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede ser administrado a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes ("SEDDS") tales como succinato de d(-)-tocoferol polietilenglicol 1000), los tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens o otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Ciclodextrinas tales como  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxi-propil- $\beta$ -ciclodextrinas, u también pueden usarse otros derivados solubilizados para mejorar la administración de los moduladores de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) según técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como disoluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas); por vía nasal, tal como mediante nebulización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o un ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención pueden ser administrados, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyan los compuestos de la invención, o, particularmente en el caso de una liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención también pueden ser administrados mediante liposomas.

Algunas composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato sódico, agente de suspensión, metilcelulosa como mejorador de la viscosidad y agentes edulcorantes o saborizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato magnésico y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los presentes compuestos también pueden ser administrados a través de la cavidad oral mediante una administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados son formas ejemplares que pueden usarse. Algunas composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el (los) compuesto(s) de la invención con diluyentes de disolución rápida

tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También están incluidos en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para el control de la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse agentes lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Algunas composiciones ejemplares para la administración nasal en aerosol o mediante inhalación incluyen disoluciones en suero salino que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Algunas composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen disoluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer, una disolución isotónica de cloruro sódico u otros agentes dispersantes o humectantes y suspensores adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. El término "parenteral" según se usa en este documento incluye técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Algunas composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente adecuado no irritante, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Algunas composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por el experto habitual en la técnica, e incluye cantidades de dosis ejemplares para un adulto humano de desde aproximadamente 0,1 hasta 500 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, o entre 5 y 2.000 mg por día que pueden ser administrados en una única dosis o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 5 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, de la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, del modo y el momento de administración, de la velocidad de excreción, de la combinación de fármacos y de la gravedad de la dolencia en particular. Algunos sujetos preferidos para su tratamiento incluyen animales, muy preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares.

Una cápsula típica para la administración oral contiene los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato magnésico (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 60 de malla y se introduce en una cápsula de gelatina del N° 1.

Una preparación inyectable típica se produce introduciendo asépticamente 250 mg de compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) en un vial, liofilizando asépticamente y precintando. Para usarlo, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de disolución salina fisiológica para producir una preparación.

Los compuestos de los ejemplos son inhibidores de la actividad del AP-1 y/o compiten con ligandos conocidos del receptor de glucocorticoides.

Se describen unos ensayos idénticos y/o similares en la Publicación de Solicitud de Patente U.U. 2006/0223110 A1, presentada el 18 de julio de 2002.

## Ensayos

### Ensayos de unión al GR

#### *Ensayo de unión al receptor de glucocorticoides (I)*

Con objeto de evaluar la afinidad de los compuestos de prueba por el receptor de glucocorticoides humano se usó un kit disponible comercialmente (Glucocorticoid Receptor Competitor Assay Kit, Invitrogen Part # 2893). En resumen, se mezcló receptor de glucocorticoides recombinante humano purificado completo (2 nM) con un glucocorticoide marcado fluorescentemente (1 nM Fluormone GS Red) en presencia o en ausencia del compuesto de prueba. Después de dos horas de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se midió la polarización de la fluorescencia (FP) de la muestra. La FP de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (es decir, Fluormone GS Red) y dexametasona 5 µM representaba la fluorescencia de fondo o una inhibición del 100 %, mientras que la FP

de la mezcla sin dexametasona (pero en presencia de vehículo) se tomó como una unión del 100 %. El porcentaje de inhibición de los compuestos de prueba se comparó entonces con la muestra con dexametasona 5  $\mu\text{M}$  y se expresó como un % de actividad de unión relativa, siendo con dexametasona el 100 % y sin inhibición es el 0 %. Los compuestos de prueba se analizaron en el intervalo de concentraciones de desde 8,5E-05  $\mu\text{M}$  hasta 5  $\mu\text{M}$ .

#### 5 *Ensayo de unión al receptor de glucocorticoides (II)*

Con objeto de medir la unión de los compuestos al receptor de glucocorticoides se usó un kit disponible comercialmente (Glucocorticoid receptor competidor assay kit, PanVera Co., Madison, WI, P2816). En resumen, se mezcló un lisado celular que contenía receptor de glucocorticoides humano completo expresado recombinantemente con un glucocorticoide marcado fluorescentemente (Fluormone GS1 1 nM) en presencia o en ausencia del compuesto de prueba. Después de una hora a temperatura ambiente, se midió la polarización de la fluorescencia (FP) de la muestra. La FP de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (es decir, Fluormone GS1) y dexametasona 1 mM representaba la fluorescencia de fondo o una inhibición del 100 %, mientras que la FP de la mezcla sin dexametasona se tomó como una unión del 100 %. El porcentaje de inhibición de los compuestos de prueba se comparó entonces con la muestra con dexametasona 1 mM y se expresó como un % de actividad de unión relativa, siendo con dexametasona el 100 % y sin inhibición es el 0 %. Las moléculas de prueba se analizaron en el intervalo de concentraciones de desde 2,4 nM hasta 40 microMolar.

#### **Ensayo de transrepresión celular**

Para medir la capacidad de las moléculas de prueba de inhibir la actividad transcripcional inducida por el AP-1, utilizamos una célula A549 que estaba transfectada de forma estable con un plásmido que contiene 7x de los sitios de unión del AP-1 al ADN (plásmido pAP-1-Luc, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguido del gen para la luciferasa. Las células se activaron con 10 ng/ml de ácido forbolmirístico (PMA) más o menos las moléculas de prueba durante 7 horas. Después de 7 horas se añadió un reactivo de luciferasa para medir la actividad enzimática de la luciferasa en la célula. Después de una incubación de 10 minutos del reactivo de luciferasa con las células, se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount. La represión de la actividad del AP-1 se calculó como el porcentaje de disminución en la señal inducida por el PMA solo. Las moléculas de prueba se analizaron en el intervalo de concentraciones de desde 0,1 nM hasta 40  $\mu\text{M}$ . Se determinaron los valores de la  $CE_{50}$  mediante el uso de procedimientos de ajuste de curva estándar, Excel fit (Microsoft Co.). Un valor de la  $CE_{50}$  es la concentración de la molécula de prueba a la que hay una represión del 50 % de la inhibición máxima de la transcripción, es decir, una reducción del 50 % en la actividad del AP-1. En ausencia de un valor de la  $CE_{50}$ , el % de inhibición máxima registrado es la inhibición del AP-1 a una concentración de compuesto de 10 micromolar.

También pueden usarse otros indicadores y líneas celulares en un ensayo de transrepresión celular. Se realiza un ensayo similar en el que se mide la actividad del NF- $\kappa$ B. Se usa un plásmido que contiene los sitios de unión al ADN del NF- $\kappa$ B, tal como pNF- $\kappa$ B-Luc, (Stratagene LaJolla CA), y se usa PMA u otro estímulo, tal como TNF- $\alpha$  o lipopolisacárido, para activar la vía del NF- $\kappa$ B. Pueden usarse unos ensayos del NF- $\kappa$ B similares a los descritos en Yamamoto K. y col., J. Biol. Chem., 270 (52): 31315 - 31320 (29 de diciembre de 1995).

Los ensayos de transrepresión celular descritos anteriormente pueden usarse para medir la transrepresión por cualquier NHR. El experto en la técnica comprenderá que los ensayos pueden requerir la adición de componentes, tales como un estímulo (por ejemplo, PMA, lipopolisacárido, TNF- $\alpha$ , etc) que inducirán la transcripción mediada por AP-1 o por NF- $\kappa$ B.

Adicionalmente, la transrepresión mediada por AR puede medirse mediante el ensayo descrito en Palvimo. J. J. y col., J. Biol. Chem., 271 (39): 24151 - 24156 (27 de septiembre de 1996), y la transrepresión mediada por PR puede medirse mediante el ensayo descrito en Kalkhoven, E. y col., J. Biol. Chem., 271 (11): 6217 - 6224 (15 de marzo de 1996).

#### **ABREVIATURAS**

45 Las siguientes abreviaturas se emplean en las siguientes Preparaciones y Ejemplos:

ac. = acuoso

Ar = argón

Bn = bencilo

50 Reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino) fosfonio

Boc = *tert*-butoxicarbonilo

CAN = nitrato cérico de amonio

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

Cbz-Cl = cloroformiato de bencilo

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

55 DCE = 1,2 dicloroetano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DIBALH = hidruro de aluminio y diisobutilo

	DMAP = 4-dimetilaminopiridina
	DME = 1,2 dimetoxietano
	DMF = dimetilformamida
	DEMO = dimetilsulfóxido
5	EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
	Et <sub>3</sub> N = trietilamina
	Et = etilo
	Et <sub>2</sub> O = éter dietílico
10	EtOAc = acetato de etilo
	EtOH = etanol
	FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
	g = gramo(s)
	h = hora(s)
15	HMPA = triamida hexametil fosfórica
	HOAc o AcOH = ácido acético
	HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT o HOBT · H <sub>2</sub> O = 1-hidroxibenzotriazol hidratado
	i-PrOH = isopropanol
20	i-Pr <sub>2</sub> NEt = diisopropiletilamina
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = carbonato potásico
	KOH = hidróxido potásico
	l = litro
	LAH o LiAlH <sub>4</sub> = hidruro de litio y aluminio
25	CL/EM = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas
	LDA = diisopropilamida de litio
	LiOH = hidróxido de litio
	Me = metilo
	meq = miliequivalente
30	MeOH = metanol
	mg = miligramo(s)
	min = minuto(s)
	ml = mililitro
	hex = hexanos
35	mol = moles
	mmol = milimol(es)
	N <sub>2</sub> = nitrógeno
	NaBH <sub>4</sub> = borhidruro sódico
	NaBH(OAc) <sub>3</sub> = triacetoxiborhidruro sódico
40	NaHCO <sub>3</sub> = bicarbonato sódico
	NaN(TEM) <sub>2</sub> = hexametildisilazida sódica o bis(trimetilsilil)amida sódica
	NaOH = hidróxido sódico
	n-BuLi = n-butil-litio
	NMM = N-metil morfolina
45	Pd/C = paladio sobre carbono
	Pd(OAc) <sub>2</sub> = acetato de paladio
	Ph = fenilo
	Ph <sub>3</sub> P = trifenilfosfina
	(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> Pd <sup>0</sup> = tetraquis trifenilfosfina paladio
50	PtO <sub>2</sub> = óxido de platino
	TA = temperatura ambiente
	sat = saturado/a
	SAX = intercambiador aniónico fuerte
	SCX = intercambiador catiónico fuerte
55	TBS = <i>tert</i> -butildimetilsililo
	t-Bu = butilo terciario
	TFA = ácido trifluoroacético
	TFAA = anhídrido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
60	TLC = cromatografía en capa fina
	TEM = trimetilsililo
	TEMN <sub>3</sub> = trimetilsilil azida
	μl = microlitro
	HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
65	HPLC en fase inversa = cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa, mediante el uso de una columna YMC ODS S5 y eluyentes binarios de disolvente A/disolvente B

Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA

Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA

EM o Mass Spec = espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

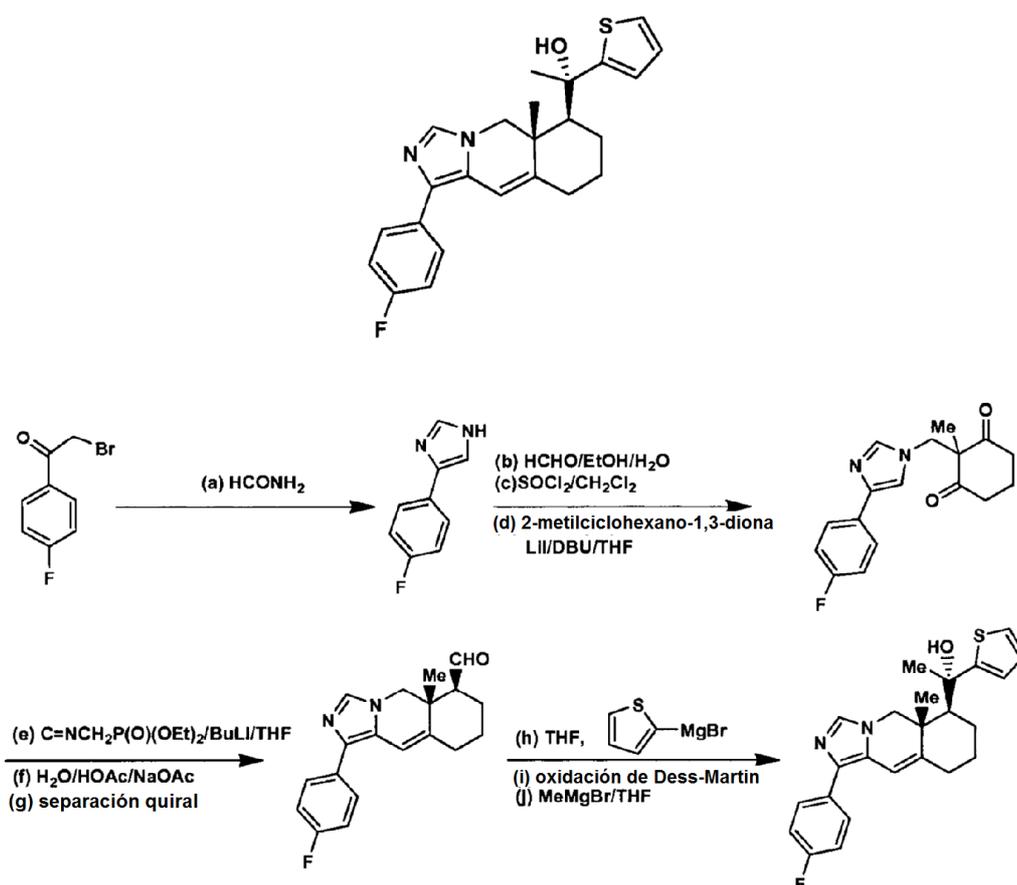
5 Datos espectrales de la RMN: s = singlete; d = doblete; m = multiplete; br = ancho; t = triplete; p. f. = punto de fusión

### Ejemplos

10 La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son formas de realización preferidas de la invención. Estos ejemplos son ilustrativos más que limitantes. Puede haber otras formas de realización que entren en el espíritu y el ámbito de la invención según se define mediante las reivindicaciones anexas.

#### Ejemplo 1

(S)-1-((5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(tiofen-2-il) etanol



15 (a) Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(4-fluorofenil) etanona (10,9 g, 50 mmol) y formamida (14 ml, 350 mmol) a 170 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se mezcló con acetato de etilo (40 ml). Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) con precaución mientras la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (10 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio 4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol (3,46 g, 21 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 163,1.

20 (b) A una disolución agitada de 4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol (10 g, 62 mmol) en etanol al 95 % (25 ml) se añadió lentamente una disolución acuosa de formaldehído (37 %, 9 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h antes de añadir agua (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h adicionales. El sólido que se separó de la disolución se filtró, se lavó con una disolución acuosa de etanol y se secó para dar 4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metanol (11,4 g, 59 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM encontrado: (M + H-

$\text{CH}_2\text{O}^+ = 163,1$ .

(c) A una disolución agitada de cloruro de tionilo (18 ml) en cloruro de metileno anhidro (180 ml) se añadió (4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il) metanol (11,4 g, 59 mmol) poco a poco a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 h antes de añadir tolueno anhidro (90 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La concentración a presión reducida dio clorhidrato de 1-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol (14,5 g, 59 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM encontrado:  $(M + H)^+ = 211,3$ .

(d) A una disolución agitada de 2-metilciclohexano-1,3-diona (10 g, 79 mmol), yoduro de litio (26 g, 194 mmol) y THF anhidro (300 ml) enriada en un baño de agua se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (14 ml, 94 mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 40 min antes de añadir clorhidrato de 1-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol (9,8 g, 40 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y a 60 °C durante 2 h. Después la mezcla se enfrió, se añadieron agua (250 ml) y heptano (250 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de carbonato potásico al 16 % (3 x 50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (20 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio 2-((4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-metilciclohexano-1,3-diona (7,1 g, 24 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM encontrado:  $(M + H)^+ = 301,4$ .

(e) A una disolución agitada de isocianometilfosfonato de dietilo (6,0 ml, 37 mmol) en THF anhidro (160 ml) se añadió una disolución de butil-litio (1,6 M en hexanos, 23 ml, 37 mmol) gota a gota a entre -50 y -60 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min antes de añadir una disolución de 2-((4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-metilciclohexano-1,3-diona (4,5 g en 30 ml de THF anhidro, 24 mmol) gota a gota a entre -50 y -60 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en un poco de acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice que después se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(f) Se mezclaron un cuarto del sólido anterior con acetato sódico (1,5 g), ácido acético (4 ml) y agua (4 ml). La mezcla se calentó a 170 °C en un reactor de microondas en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La anterior reacción en microondas se repitió tres veces. Las mezclas de las cuatro fracciones de microondas se combinaron y se concentraron a presión reducida para eliminar los disolventes. El residuo se mezcló con agua (40 ml) y acetato de etilo (80 ml) y se basificó mediante el uso de carbonato potásico y bicarbonato sódico sólido a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (30 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio 1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (2,55 g, 8,2 mmol, 55 % de rendimiento para las etapas (e) + (f)) en forma de un sólido. EM encontrado:  $(M + H)^+ = 311,2$ .

(g) Se resolvió 1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído en sus enantiómeros mediante el uso de una columna Chiralpak-AD y un sistema disolvente de  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$ . Cada enantiómero se convirtió en los correspondientes análogos mediante el uso de los siguientes procedimientos.

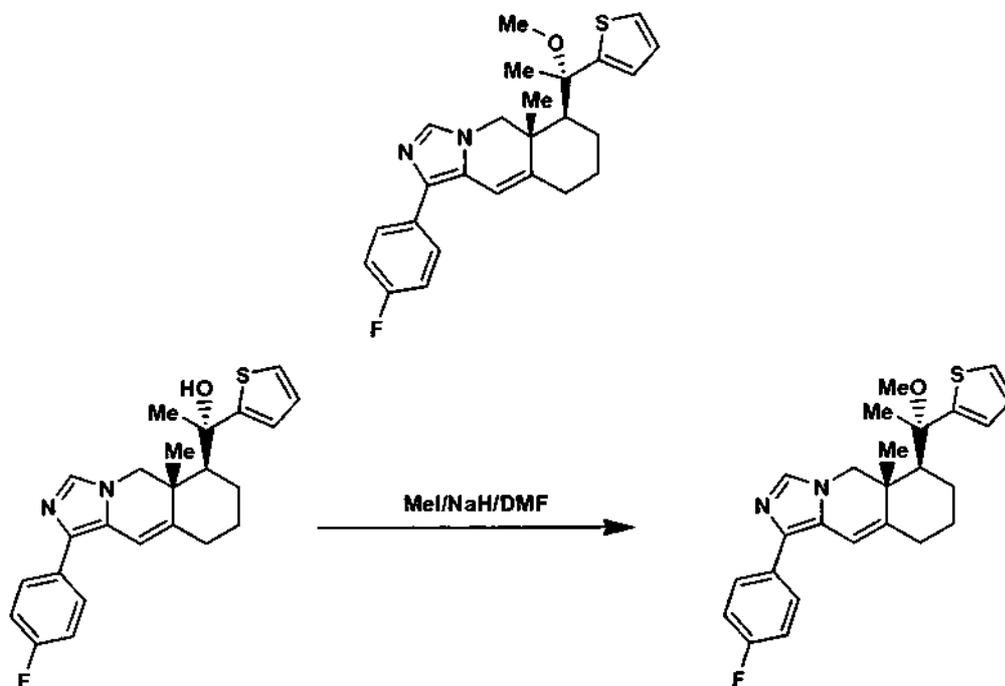
(h) A una disolución agitada de (5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (90 mg, 0,29 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) se añadió una disolución de bromuro de tiofen-2-il magnesio (1 M en THF, 1,5 ml, 1,5 mmol) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a TA durante 30 min antes de añadir una disolución saturada de cloruro de amonio acuoso (3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. La mezcla de alcohol secundario en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(i) El anterior alcohol secundario en bruto se disolvió en cloruro de metileno anhidro (2 ml). Se añadieron secuencialmente piridina (0,07 ml, 0,87 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (185 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h antes de añadir una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 2 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (20 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (tiofen-2-il) metanona.

(j) A una disolución agitada de la anterior ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (tiofen-2-il) metanona se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 2 ml, 6 mmol) gota a gota a -78 °C en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h antes de añadir una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (6 ml) lentamente con un baño de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (10 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(tiofen-2-il) etanol (58 mg, 0,14 mmol, 49 % de rendimiento para las etapas (h) + (i) + (j)) en forma de un sólido.

EM encontrado:  $(M + H)^+ = 409,2$  RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d)  $\delta$  ppm 7,73 (2 H, dd,  $J = 8,90, 5,34$  Hz), 7,58 (1 H, s), 7,29 (m, bajo un pico de disolvente), 7,12 (2 H, t,  $J = 8,90$  Hz), 7,00 - 7,02 (1 H, m), 6,96 - 6,99 (1 H, m), 6,42 (1 H, s), 4,99 (1 H, d,  $J = 13,22$  Hz), 3,88 (1 H, d,  $J = 13,23$  Hz), 2,41 (2 H, m), 2,16 (1 H, s), 2,12 (1 H, dd,  $J = 12,21, 3,56$  Hz), 1,82 (3 H, s), 1,63 - 1,69 (1 H, m), 1,59 (1 H, dt,  $J = 13,23, 3,05$  Hz), 1,34 (3 H, s), 1,22 - 1,31 (1 H, m).

## Ejemplo 2

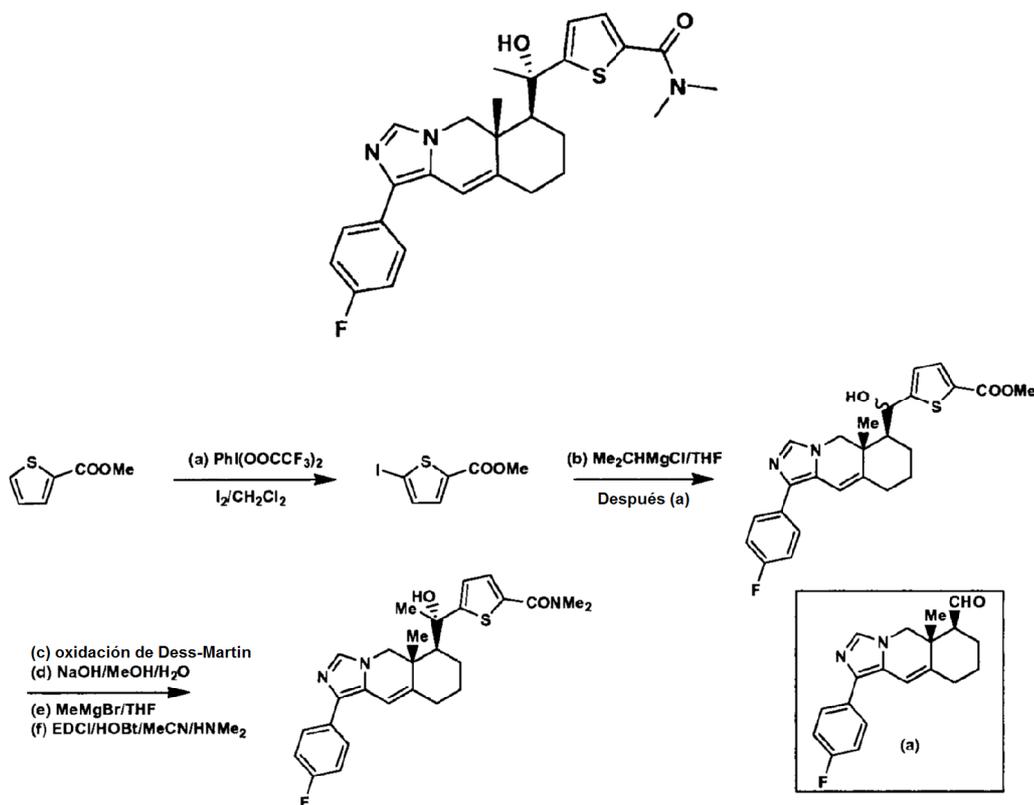
**(5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-6-((S)-1-metoxi-1-(tiofen-2-il)etil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina**

- 5 A una disolución agitada de (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(tiofen-2-il) etanol (13 mg, 0,032 mmol) en dimetilformamida anhidra (0,3 ml) se añadió hidruro sódico (al 60 % en una dispersión oleosa, 9 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 40 min antes de añadir yoduro de metilo (1 gota). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) dio (5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-6-((S)-1-metoxi-1-(tiofen-2-il)etil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina en forma de una sal del ácido trifluoroacético (15 mg, 0,028 mmol, 87 % de rendimiento).

- 15 EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 423,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,00 (1 H, s), 7,64 - 7,71 (2 H, m), 7,41 (1 H, dd, J = 5,16, 1,13 Hz), 7,33 (2 H, t, J = 8,69 Hz), 7,07 (1 H, dd, J = 3,53, 1,26 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 5,04, 3,53 Hz), 6,48 (1 H, s), 5,31 (1 H, d, J = 13,85 Hz), 4,23 (1 H, d, J = 14,10 Hz), 3,13 (3 H, s), 2,47 - 2,54 (2 H, m), 2,20 (1 H, dd, J = 12,46, 2,90 Hz), 1,79 - 1,86 (1 H, m), 1,78 (3 H, s), 1,60 - 1,74 (1 H, m, J = 12,97, 12,97, 12,84, 3,27 Hz), 1,49 (1 H, d, J = 13,35 Hz), 1,40 (3 H, s), 1,17 - 1,28 (1 H, m).

## Ejemplo 3

5-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-hidroxietil)-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida



- 5 (a) A una disolución agitada de tiofen-2-carboxilato de metilo (0,46 ml, 4 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) se añadió yodo (510 mg, 2 mmol) seguido de [bis(trifluoroacetoxi)iodo] benceno (900 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h antes de añadir una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (2 ml). Después, la mezcla se agitó a TA durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (0 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio 5-yodotiofen-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,9 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido.
- 10 (b) A una disolución agitada del anterior 5-yodotiofen-2-carboxilato de metilo (175 mg, 0,65 mmol) en THF anhidro (2 ml) enfriada en un baño de acetonitrilo-hielo seco se añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 0,32 ml, 0,64 mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 min antes de añadir 5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (**Ejemplo 1 g**, 100 mg, 0,32 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se añadió una disolución de cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (50 - 100 % de acetato de etilo en heptanos, y después 0 - 20 % de metanol en acetato de etilo) dio 5-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (hidroxi)metil)tiofen-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido.
- 15 (c) El anterior metil 5-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (hidroxi)metil)tiofen-2-carboxilato de metilo se disolvió en cloruro de metileno anhidro (3 ml). Se añadieron piridina (0,1 ml) y después peryodinano de Dess-Martin (204 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (2,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (20 - 100 % de acetato de etilo en heptanos) dio 5-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbonil)tiofen-2-carboxilato de metilo (113 mg, 0,25 mmol, 78 % de rendimiento para las etapas (b) + (c)) en forma de un sólido. EM encontrado:  $(M + H)^+ = 451,1$ .
- 25 (d) A una disolución agitada de 5-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]
- 30

isoquinolin-6-carbonil)tiopen-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0,24 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 2 ml, 2 mmol) gota a gota seguido de agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min antes de neutralizar con una disolución de ácido clorhídrico (6 N, 0,3 ml) y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el ácido 5-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbonil)tiopen-2-carboxílico.

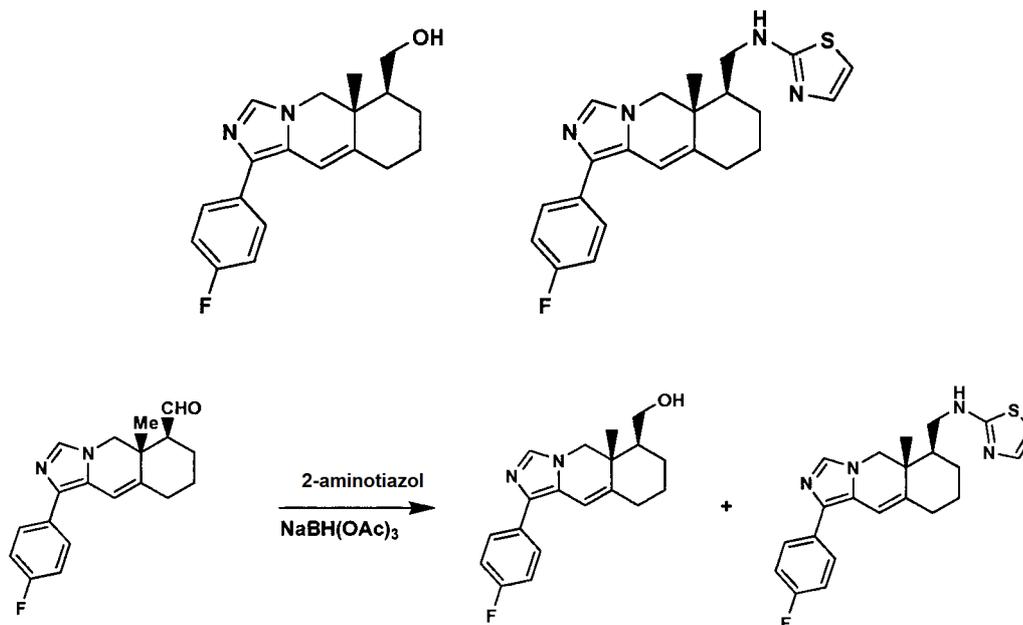
(e) El anterior ácido 5-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbonil)tiopen-2-carboxílico se mezcló con THF anhidro (10 ml) y se trató con una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 1 ml, 3 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h antes de añadir acetato de etilo (3 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min adicionales y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N para neutralizar la mezcla. La concentración y la purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) dio el ácido 5-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-hidroxi-etil)tiopen-2-carboxílico en forma de una sal del ácido trifluoroacético (87 mg, 0,15 mmol, 64 % de rendimiento para las etapas (d) + (e)). EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 453,1.

(f) Se agitó una mezcla de ácido 5-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-hidroxi-etil)tiopen-2-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético, 17 mg, 0,031 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (15 mg, 0,1 mmol), acetonitrilo anhidro (1 ml), EDCI (23 mg, 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml) a TA durante 5 min antes de añadir clorhidrato de dimetilamina (25 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La concentración a presión reducida dio un sólido que después se trituró con un poco de metanol. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla de metanol y ácido trifluoroacético. La purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) dio la 5-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-hidroxi-etil)-N,N-dimetiltiopen-2-carboxamida en forma de una sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 0,017 mmol, 55 % de rendimiento).

EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 480,1. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,80 (1 H, s), 7,54 (2 H, dd, J = 8,94, 5,16 Hz), 7,17 - 7,26 (3 H, m), 6,91 (1 H, d, J = 3,78 Hz), 6,36 (1 H, s), 5,27 (1 H, d, J = 13,85 Hz), 4,04 (1 H, d, J = 13,85 Hz), 3,09 (6 H, br, s.), 2,35 - 2,45 (2 H, m), 2,00 (1 H, dd, J = 11,46, 4,15 Hz), 1,75 - 1,82 (1 H, m), 1,66 (3 H, s), 1,57 - 1,66 (2 H, m), 1,32 (3 H, s), 1,12 - 1,19 (1 H, m).

#### Ejemplo 4

**((5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) metanol y N-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)metil)tiazol-2-amina**



A una mezcla agitada de (5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (**Ejemplo 1 g**, 16 mg, 0,052 mmol), 2-aminotiazol (44 mg, 0,44 mmol), triacetoxiborhidruo sódico (50 mg, 0,24 mmol) y 1,2-dicloroetano (0,7 ml) se añadió ácido acético (0,03 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h.

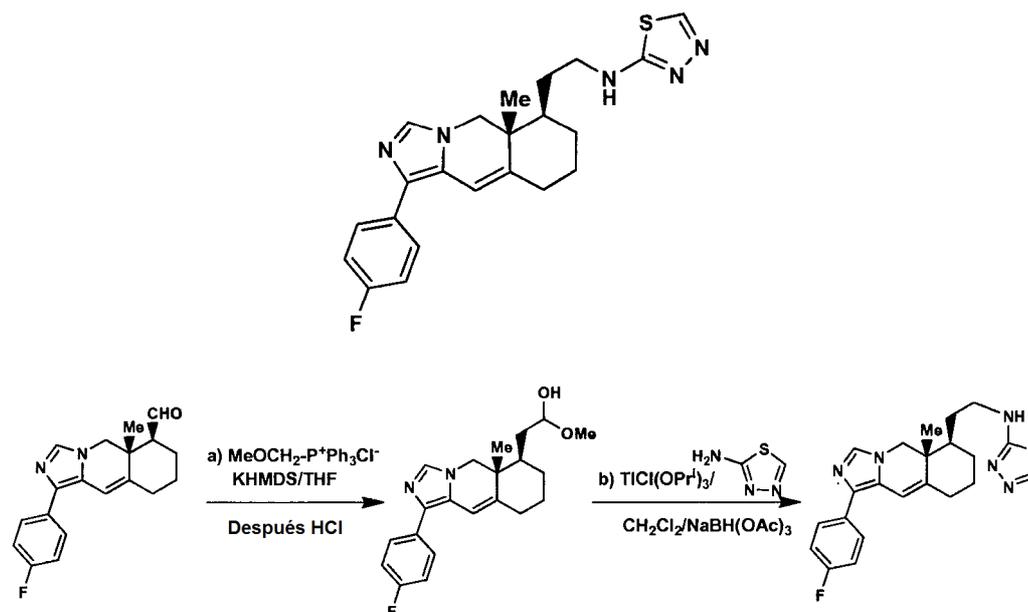
La concentración y la purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) dio ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) metanol en forma de una sal del ácido trifluoroacético (18 mg, 0,042 mmol, 81 % de rendimiento) y N-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)metil)tiazol-2-amina en forma de una sal del ácido trifluoroacético (3,6 mg, 0,006 mmol, 13 % de rendimiento).

Datos analíticos de ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) metanol: EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 313,1. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,81 (1 H, s), 7,55 (2 H, dd, J = 9,07, 5,04 Hz), 7,21 (2 H, t, J = 8,81 Hz), 6,39 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 4,79 (1 H, d, J = 13,35 Hz), 3,84 (1 H, d, J = 13,60 Hz), 3,63 (1 H, dd, J = 11,21, 7,18 Hz), 3,46 (1 H, dd, J = 11,21, 6,42 Hz), 2,28 - 2,51 (2 H, m), 1,80 - 1,90 (1 H, m), 1,76 (1 H, dd, J = 11,83, 2,01 Hz), 1,60 - 1,70 (1 H, m), 1,24 - 1,43 (2 H, m), 1,02 (3 H, s).

Datos analíticos de N-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)metil)tiazol-2-amina: EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 395,1. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,78 (1 H, s), 7,56 (2 H, dd, J = 8,94, 5,16 Hz), 7,15 - 7,26 (3 H, m), 6,81 (1 H, d, J = 4,28 Hz), 6,43 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 4,67 (1 H, d, J = 13,09 Hz), 3,93 (1 H, d, J = 13,09 Hz), 3,52 (1 H, dd, J = 13,35, 3,02 Hz), 3,20 - 3,28 (1 H, m), 2,32 - 2,52 (2 H, m), 1,78 - 1,95 (3 H, m), 1,31 - 1,53 (2 H, m), 1,07 (3 H, s).

### Ejemplo 5

#### N-(2-(((5aR,6R)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



(a) A una suspensión agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (857 mg, 2,5 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M en tolueno, 4 ml, 2 mmol) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min antes de añadir una disolución de ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (**Ejemplo 1 g**, 155 mg en 5 ml de THF, 0,5 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a TA durante 2 h. Después, se añadió una disolución de ácido clorhídrico (6 N, 2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h antes de añadir una disolución acuosa concentrada de amoníaco (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con heptano (10 ml) y acetato de etilo (2 x 2 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (0 - 20 % de metanol en acetato de etilo) dio 2-(((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-metoxietanol (170 mg, 0,48 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 357,3.

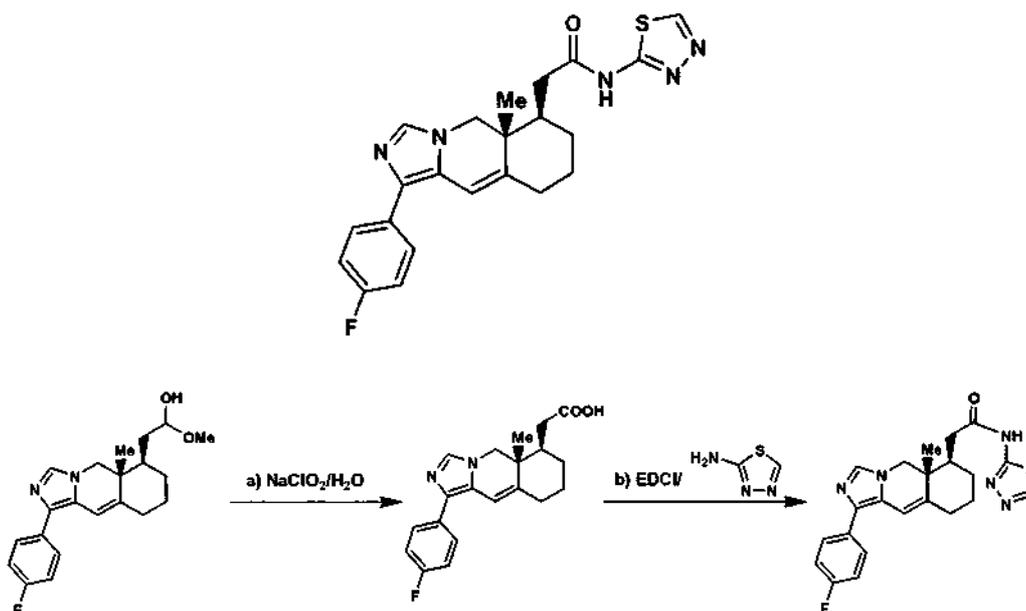
(b) A una mezcla agitada de 2-(((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-metoxietanol (18 mg, 0,05 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (10 mg, 0,1 mmol) y cloruro de metileno anhidro (0,5 ml) se añadió una disolución de clorotrisopropoxitanio (1 M en hexanos, 0,2 ml, 0,2 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 15 min antes de añadir triacetoxiborhidruro sódico (106 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2

ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Una TLC preparativa (gel de sílice, 50 % de acetona en acetato de etilo) dio N-(2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6 mg, 0,015 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido.

- 5 EM encontrado:  $(M + H)^+ = 410,3$ . RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, *CLOROFORMO-d*)  $\delta$  ppm 8,34 (1 H, s), 7,55 - 7,59 (2 H, m), 7,40 (1 H, s), 7,01 (2 H, t,  $J = 8,66$  Hz), 6,68 (1 H, br, s.), 6,27 (1 H, s), 4,09 (1 H, d,  $J = 12,65$  Hz), 3,48 - 3,54 (1 H, br, m.), 3,43 (1 H, d,  $J = 12,65$  Hz), 3,22 - 3,30 (1 H, br, m.), 2,28 (2 H, d,  $J = 4,67$  Hz), 1,76 - 1,89 (3 H, m), 1,40 - 1,49 (2 H, m), 1,24 - 1,31 (2 H, m), 0,93 (3 H, s).

### Ejemplo 6

- 10 **2-((5aR,6R)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida**

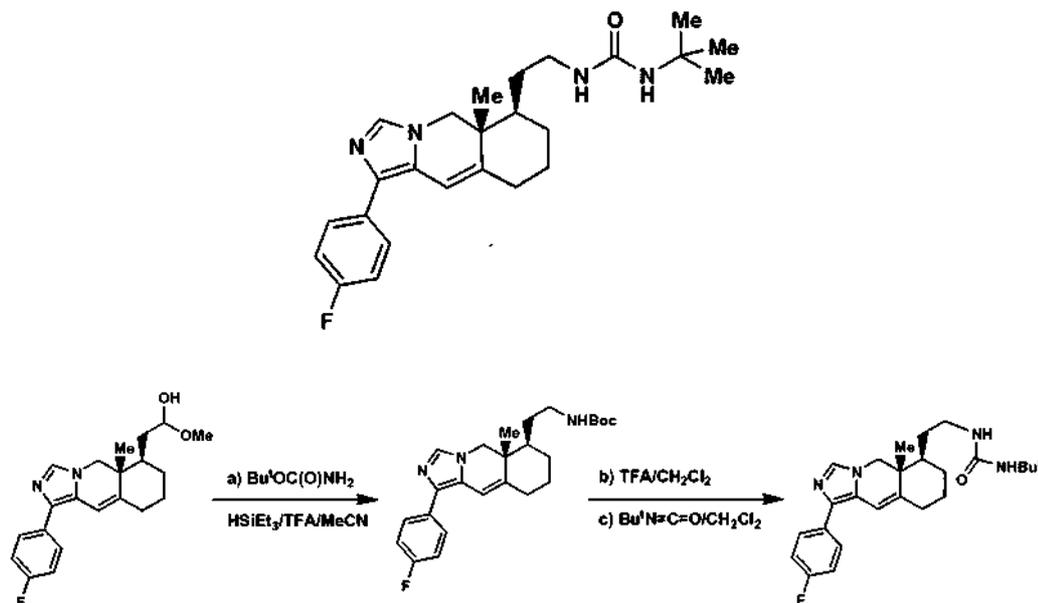


- (a) A una mezcla agitada de **2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-metoxietanol (Ejemplo 5a, 90 mg, 0,25 mmol)**, 2-metilbut-2-eno (2 M en THF, 1 ml), *tert*-butanol (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,03 ml, 0,4 mmol) se añadió una disolución de clorito sódico (80 %, 70 mg, 0,62 mmol) y dihidrogenofosfato sódico monohidratado (80 mg, 0,58 mmol) en agua (0,6 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La capa acuosa se separó, se extrajo con THF (1,5 ml), se neutralizó con bicarbonato sódico sólido a pH = 6 y se extrajo con THF (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar el ácido 2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) acético (195 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM encontrado:  $(M + H)^+ = 341,2$ .

- (b) Una mezcla del anterior ácido 2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) acético (40 mg, 0,05 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (8 mg, 0,05 mmol), acetonitrilo anhidro (1 ml), EDCI (100 mg, 0,52 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml) se agitó a TA durante 5 min antes de añadir 1,3,4-tiadiazol-2-amina (15 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a TA durante 2 días, la mezcla se concentró, se mezcló con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % de TFA) dio la 2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il) acetamida en forma de una sal del ácido trifluoroacético (6,5 mg, 0,012 mmol, 24 % de rendimiento para las dos etapas).

- EM encontrado:  $(M + H)^+ = 424,2$ . RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, *METHANOL-d*<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,97 (1 H, s), 8,77 (1 H, s), 7,53 - 7,59 (2 H, m), 7,22 (2 H, t,  $J = 8,80$  Hz), 6,42 (1 H, d,  $J = 1,92$  Hz), 4,52 (1 H, d,  $J = 12,92$  Hz), 3,91 (1 H, d,  $J = 13,20$  Hz), 2,65 (1 H, dd,  $J = 15,12, 3,02$  Hz), 2,34 - 2,50 (3 H, m), 2,12 - 2,20 (1 H, m), 1,78 - 1,85 (1 H, m), 1,68 (1 H, d,  $J = 13,47$  Hz), 1,34 - 1,53 (2 H, m), 1,07 (3 H, s).

## Ejemplo 7

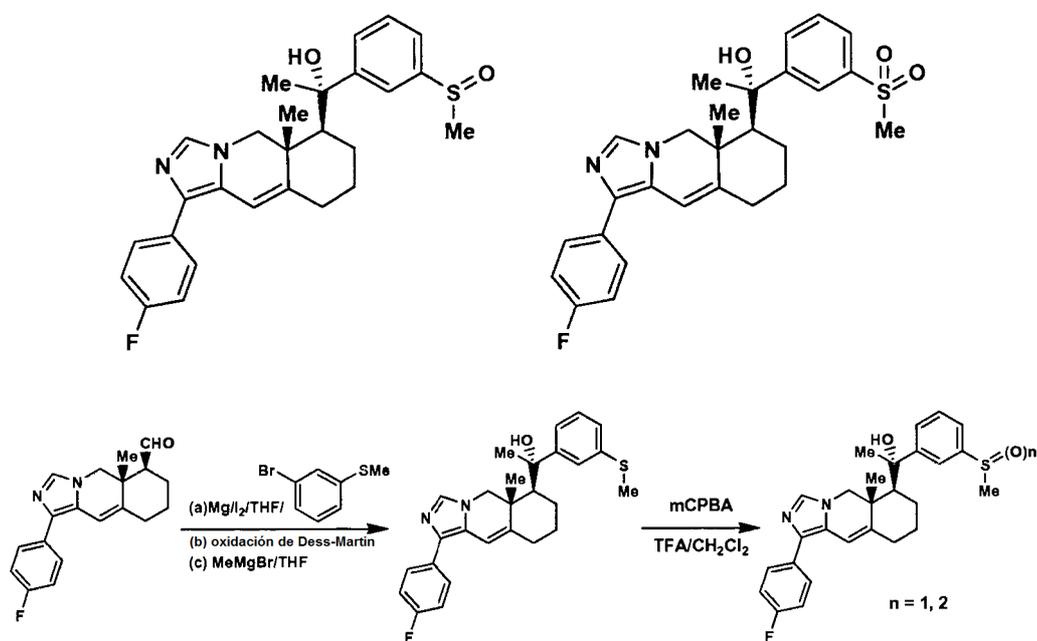
**1-*terc*-Butil-3-(2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)etil) urea**

- 5 (a) A una mezcla agitada de 2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-metoxietanol (Ejemplo 5a, 36 mg, 0,1 mmol), carbamato de *terc*-butilo (35 mg, 0,3 mmol), trietilsilano (0,1 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,03 ml). La mezcla se agitó a TA durante 40 h. La concentración y la purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % de TFA) dio 2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 0,043 mmol, 43 % de rendimiento). EM encontrado:  $(\text{M} + \text{H})^+ = 426,3$ .
- 10 (b) A una disolución agitada de 2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (sal del ácido trifluoroacético, 20 mg, 0,037 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La concentración dio un sólido (20 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 (c) A una disolución agitada del sólido anterior (10 mg, 0,018 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió isocianato de *terc*-butilo (0,01 ml, 0,088 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h antes de añadir una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración y la purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % de TFA) dio 1-*terc*-butil-3-(2-((5aR,6R)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)etil) urea en forma de una sal del ácido trifluoroacético (7,7 mg, 0,014 mmol, 76 % de rendimiento para las etapas (b) + (c)).
- 20
- 25

EM encontrado:  $(\text{M} + \text{H})^+ = 425,3$ . RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{METANOL-}d_3$ )  $\delta$  ppm 8,85 (1 H, s), 7,58 - 7,69 (2 H, m), 7,30 (2 H, t,  $J = 8,80$  Hz), 6,45 (1 H, d,  $J = 2,20$  Hz), 4,60 (1 H, d,  $J = 13,20$  Hz), 3,83 (1 H, d,  $J = 12,92$  Hz), 3,22 (1 H, ddd,  $J = 13,47, 8,52, 4,67$  Hz), 3,08 (1 H, dt,  $J = 13,54, 7,80$  Hz), 2,43 - 2,55 (2 H, m), 1,92 (2 H, dd,  $J = 10,17, 1,65$  Hz), 1,64 - 1,72 (1 H, m), 1,49 - 1,57 (1 H, m), 1,38 - 1,46 (2 H, m), 1,33 (1 H, s), 1,30 (9 H, s), 1,08 (3H, s).

30

## Ejemplo 8

**(5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-6-((S)-1-metoxi-1-(tiofen-2-il)etil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina**

- 5 (a) A una mezcla agitada de virutas de magnesio (24 mg, 1 mmol) y THF anhidro (1 ml) se añadieron un pellizco de yodo y 3-bromotioanisol (0,14 ml, 1 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente hasta 65 °C y después se agitó a 65 °C durante 1 h. Se añadió (5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (Ejemplo 1 g, 40 mg, 0,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a TA durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) para inactivar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para dar una mezcla líquida que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 (b) El líquido anterior se disolvió en cloruro de metileno anhidro (1 ml). Se añadieron piridina (0,06 ml, 0,74 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (180 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h antes de añadir una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (1,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (10 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio el intermedio de cetona que se usó como tal para la etapa subsiguiente, sin purificación adicional.
- 15 (c) El anterior intermedio de cetona se disolvió en THF anhidro (1 ml) y se trató con una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0,5 ml, 1,5 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 30 min antes de ser inactivada mediante la adición de una disolución acuosa saturada cloruro de amonio (2 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (10 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metiltio)fenil) etanol (46 mg, 0,1 mmol, 78 % de rendimiento para las etapas (a) + (b) + (c)) en forma de un sólido. EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 449,2.
- 20 (d) A una disolución agitada de (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metiltio)fenil) etanol (33 mg, 0,074 mmol) y ácido trifluoroacético (0,1 ml) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió m-CPBA (aproximadamente al 77 %, 31 mg, 0,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a TA durante 1 h. La mezcla se concentró y se particionó entre acetato de etilo (2 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (20 - 100 % de acetato de etilo en heptanos, y después 0 - 20 % de metanol en acetato de etilo) dio (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metilsulfonyl)fenil) etanol y (1S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metilsulfinil)fenil) etanol. Cada uno de los compuestos se purificó de
- 25
- 30
- 35

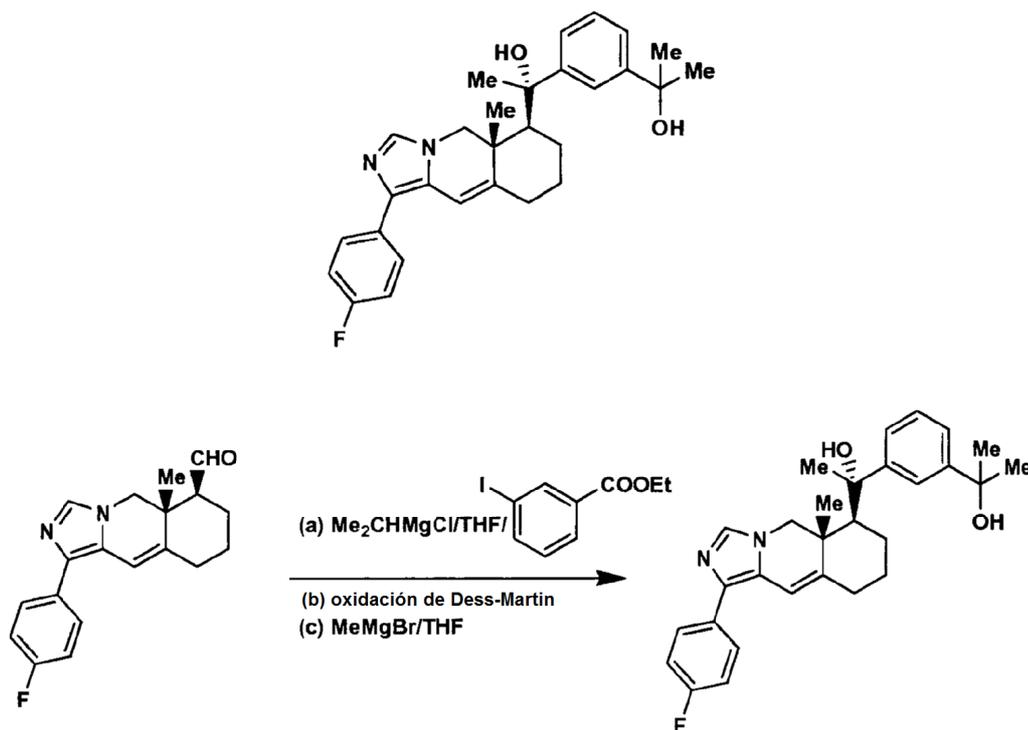
nuevo individualmente mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) para dar (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metilsulfinil)fenil) etanol en forma de una sal del ácido trifluoroacético (6 mg, 0,01 mmol, 14 % de rendimiento) y (1S)-1-((5aR, 6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metilsulfinil)fenil) etanol en forma de una sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 0,017 mmol, 23 % de rendimiento).

Datos analíticos de (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(3-(metilsulfinil)fenil) etanol (sal del ácido trifluoroacético): EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 481,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,72 (1 H, s), 8,05 (1 H, t, J = 1,76 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 7,81 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 7,51 - 7,57 (3 H, m), 7,21 (2 H, t, J = 8,81 Hz), 6,34 (1 H, s), 5,20 (1 H, d, J = 13,85 Hz), 4,07 (1 H, d, J = 13,85 Hz), 3,04 (3 H, s), 2,38 (2 H, dd, J = 7,30, 2,52 Hz), 1,85 - 1,92 (1 H, m), 1,70 - 1,78 (1 H, m), 1,65 (3 H, s), 1,57 - 1,66 (1 H, m), 1,43 - 1,52 (1 H, m), 1,35 (3 H, s), 1,02 - 1,16 (1 H, m).

Datos analíticos de (1S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b] isoquinolin-6-il)-1-(3-(metilsulfinil)fenil) etanol (sal del ácido trifluoroacético / mezcla diastereomérica): EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 465,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,76 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J = 19,64 Hz), 7,64 - 7,73 (1 H, m), 7,51 - 7,58 (2 H, m), 7,46 - 7,51 (2 H, m), 7,21 (2 H, t, J = 8,81 Hz), 6,34 (1 H, s), 5,19 (1 H, dd, J = 16,12, 13,85 Hz), 4,07 (1 H, dd, J = 13,72, 2,90 Hz), 2,72 (3 H, s), 2,38 (2 H, d, J = 4,53 Hz), 1,90 (1 H, dt, J = 12,21, 3,08 Hz), 1,69 - 1,78 (1 H, m), 1,65 (3 H, s), 1,56 - 1,67 (1 H, m), 1,44 - 1,52 (1 H, m), 1,34 (3 H, s), 0,99 - 1,16 (1 H, m).

## 20 Ejemplo 9

### 2-(3-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-hidroxi)etil)fenil)propan-2-ol



(a) A una disolución agitada de 3-yodobenzoato de etilo (0,17 ml, 1 mmol) en THF anhidro (2 ml) enfriado en un baño de acetonitrilo-hielo seco se añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 0,5 ml, 1 mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min antes de añadir (5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (Ejemplo 1 g, 55 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó en un baño de acetonitrilo-hielo seco durante 1 h antes de ser inactivada mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (25 - 100 % de acetato de etilo en heptanos, después 0 - 10 % de metanol en acetato de etilo) dio 3-(((5aR, 6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (hidroxi)metil) benzoato

de etilo en forma de un sólido.

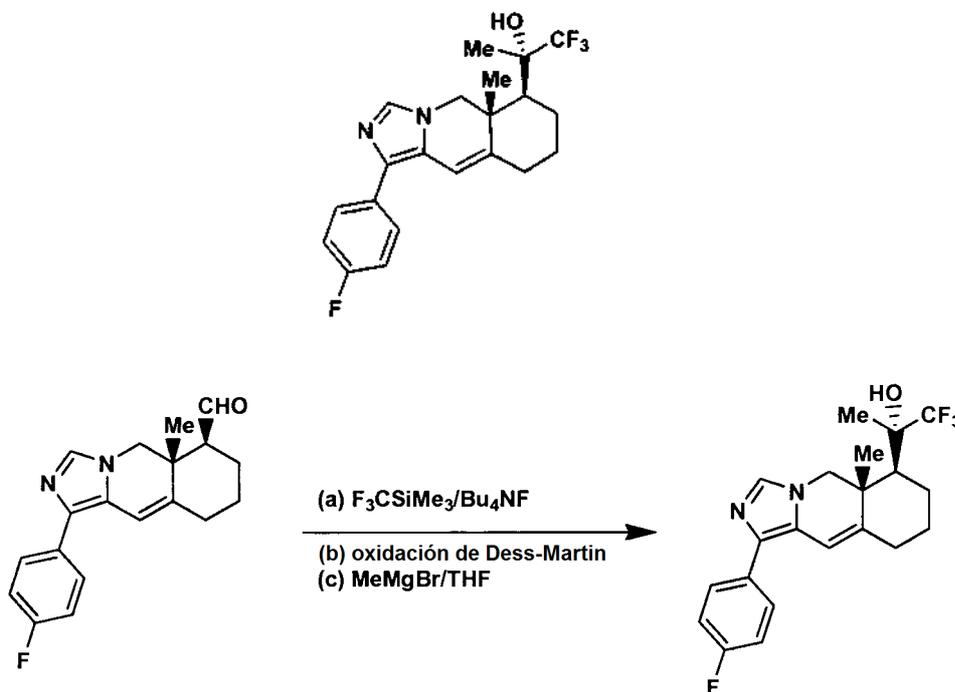
(b) El anterior 3-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)(hidroximetil) benzoato de etilo se disolvió en cloruro de metileno anhidro (5 ml). Se añadieron piridina (0,1 ml) y peryodinano de Dess-Martin (215 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 min antes de añadir una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (20 - 100 % de acetato de etilo en heptanos, después 0 - 20 % de metanol en acetato de etilo) dio 3-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbonil) benzoato de etilo en forma de un sólido.

(c) El anterior 3-(((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbonil) benzoato de etilo se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se trató con una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 1,5 ml, 4,5 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 20 min antes de verterla lentamente en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración y la purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % de TFA) dio 2-(3-(((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-hidroxietil)fenil)propan-2-ol en forma de una sal del ácido trifluoroacético (63 mg, 0,11 mmol, 61 % de rendimiento para las etapas (a) + (b) + (c)).

EM encontrado:  $(M + H)^+ = 461,3$ . RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, *MeOD*)  $\delta$  ppm 8,59 (1 H, s), 7,64 (1 H, t,  $J = 1,64$  Hz), 7,50 - 7,56 (2 H, m), 7,33 (1 H, d,  $J = 7,55$  Hz), 7,26 - 7,29 (1 H, m), 7,17 - 7,24 (3 H, m), 6,31 (1 H, s), 4,90 (1 H, d,  $J = 113,85$  Hz), 4,00 (1 H, d,  $J = 13,85$  Hz), 2,35 - 2,41 (2 H, m), 1,89 - 1,95 (1 H, m), 1,71 - 1,79 (1 H, m), 1,60 (3 H, s), 1,56 - 1,65 (1 H, m, superpuesto), 1,44 - 1,47 (1 H, m superpuesto), 1,44 (6 H, s), 1,32 (3 H, s), 1,06 - 1,17 (1 H, m).

## 25 Ejemplo 10

### (S)-1,1,1-Trifluoro-2-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)propan-2-ol



(a) A una disolución agitada de (5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (Ejemplo 1 g, 22 mg, 0,07 mmol) en una disolución de trimetil(trifluorometil) silano (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,75 mmol) enfriada en un baño de agua, se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,17 ml, 0,17 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min antes de añadir una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml). La mezcla se extrajo con heptano (0,5 ml) y acetato de etilo (2 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración y la purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % de TFA) dio 2,2,2-trifluoro-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-

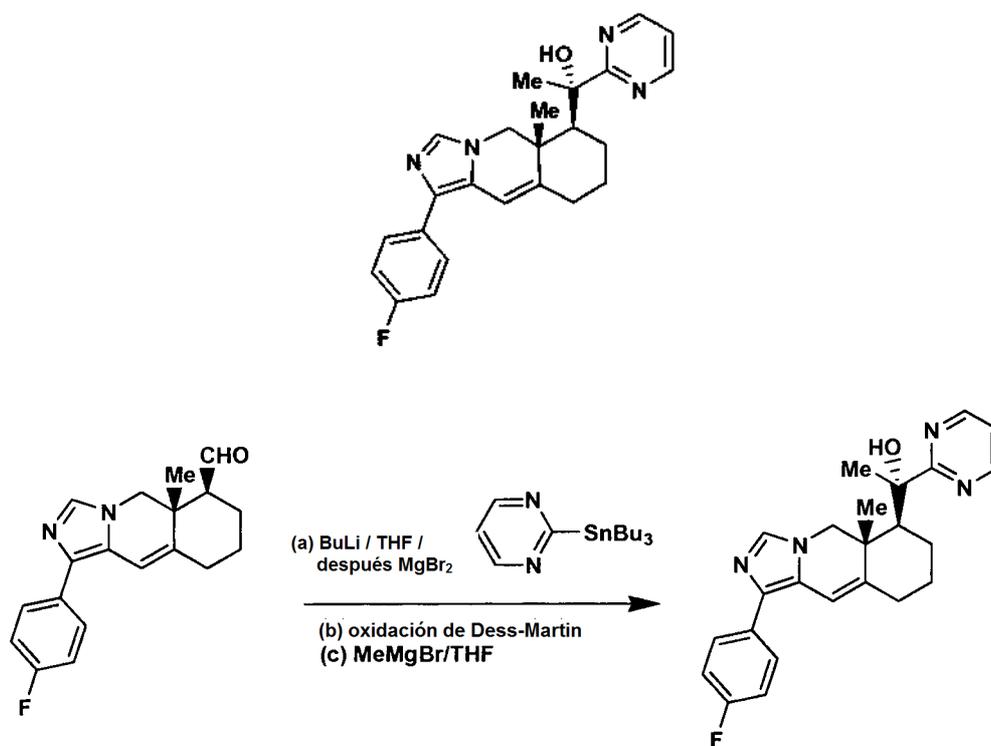
b]isoquinolin-6-il) etanol en forma de una sal del ácido trifluoroacético (25 mg, 0,051 mmol, 73 % de rendimiento). EM encontrado:  $(M + H)^+ = 381,3$ .

(b) y (c) El anterior 2,2,2-trifluoro-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) etanol (sal del ácido trifluoroacético, 9 mg, 0,018 mmol) se convirtió en (S)-1,1,1-trifluoro-2-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)propan-2-ol y (R)-1,1,1-trifluoro-2-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)propan-2-ol mediante el uso de los procedimientos detallados para el Ejemplo 9(b) y 9(c).

Datos analíticos de (S)-1,1,1-trifluoro-2-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)propan-2-ol (sal del ácido trifluoroacético): EM encontrado:  $(M + H)^+ = 395,2$ . RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8,96 (1 H, s), 7,64 (2 H, dd,  $J = 8,9, 5,2$  Hz), 7,31 (2 H, t,  $J = 8,8$  Hz), 6,48 (1 H, d,  $J = 2,0$  Hz), 5,56 (1 H, d,  $J = 13,8$  Hz), 3,93 (1 H, d,  $J = 13,8$  Hz), 2,46 - 2,56 (2 H, m), 2,18 (1 H, dd,  $J = 12,7, 3,4$  Hz), 1,86 - 1,98 (2 H, m), 1,69 - 1,78 (1 H, m), 1,51 (3 H, s), 1,38 - 1,45 (1 H, m), 1,36 (3 H, s).

### Ejemplo 11

(S)-1-((5aR,6S)-1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(pirimidin-2-il) etanol



(a) A una disolución agitada de 2-(tributilestanil) pirimidina (185 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (1 ml) se añadió una disolución de butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,31 ml, 0,5 mmol) gota a gota a  $-78$  °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a  $-78$  °C durante 2 h antes de añadir bromuro de magnesio (90 mg, 0,5 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a  $-78$  °C durante 30 min adicionales, se añadió ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-carbaldehído (**Ejemplo 1 g**, 20 mg, 0,065 mmol). La mezcla se agitó a  $-78$  °C durante 45 min y a TA durante 5 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (50 - 100 % de acetato de etilo en heptanos, y después 0 - 20 % de metanol en acetato de etilo) dio ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (pirimidin-2-il) metanol, que se usó como tal para la etapa subsiguiente, sin purificación adicional.

(b) y (c) El anterior ((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il) (pirimidin-2-il) metanol se convirtió en (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(pirimidin-2-il) etanol mediante el uso de los procedimientos detallados para el Ejemplo 9(b) y 9(c).

Datos analíticos de (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-il)-1-(pirimidin-2-il) etanol (sal del ácido trifluoroacético): EM encontrado:  $(M + H)^+ = 405,2$ . RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8,81 - 8,87 (3 H, m), 7,60 - 7,68 (2 H, m), 7,41 (1 H, t,  $J = 4,9$  Hz), 7,31 (2 H, t,  $J = 8,8$  Hz), 6,43 (1 H, s), 4,96 (2

H, d,  $J = 13,6$  Hz), 4,03 (1 H, d,  $J = 13,6$  Hz), 2,44 - 2,53 (2 H, m), 2,27 - 2,35 (1 H, m), 1,81 - 1,89 (1 H, m), 1,66 - 1,79 (4 H, m), 1,44 (3 H, s), 1,18 - 1,34 (1 H, m).

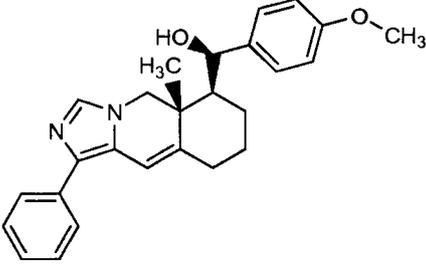
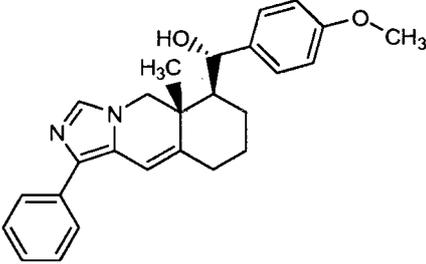
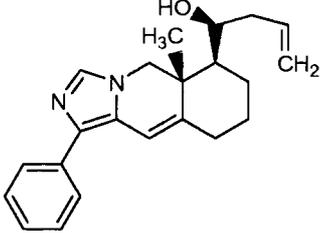
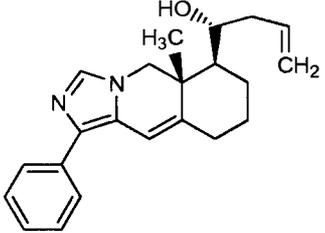
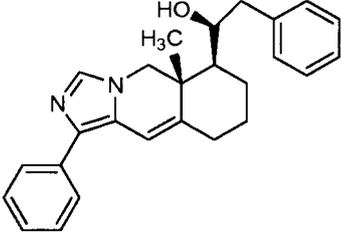
### Ejemplos 12 hasta 101

5 Los compuestos de la Tabla 1 (dada a continuación) se sintetizaron mediante el uso de los protocolos detallados anteriormente.

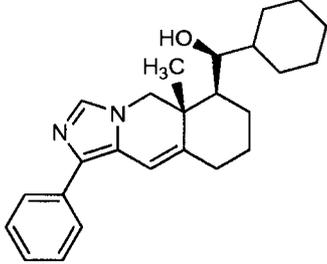
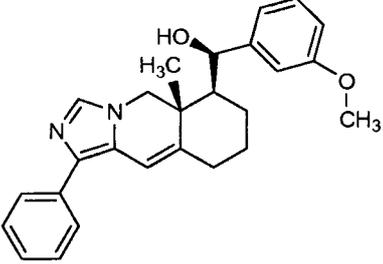
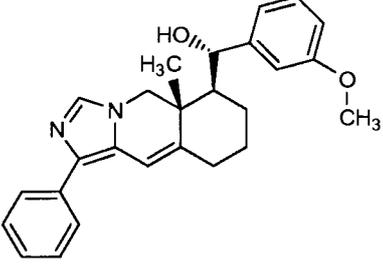
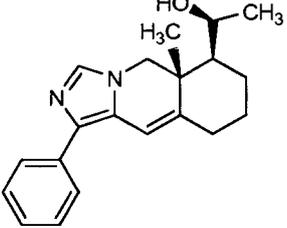
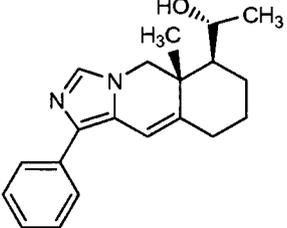
**TABLA 1**

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
12 (±)		3,20	371,3	1
13 Enantiómero 1		3,04	371,3	1
14 Enantiómero 2		3,04	371,3	1
15 (±)		3,42	441,4	8

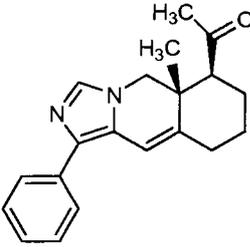
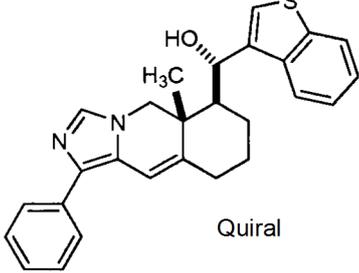
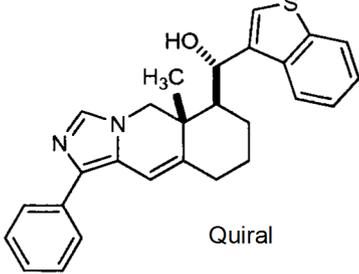
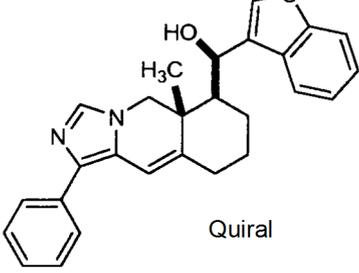
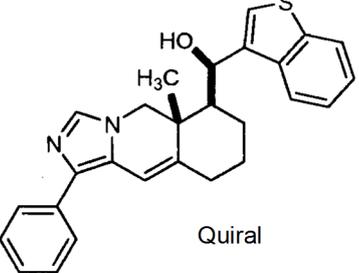
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
16 (±)		3,01	401,4	1
17 (±)		3,20	401,4	1
18 (±)		2,75	335,4	1
19 (±)		2,94	335,3	1
20 (±)		3,03	385,4	1

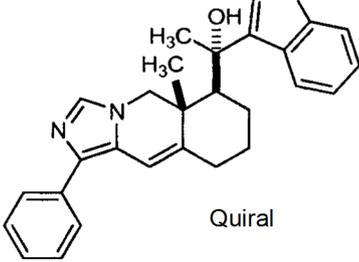
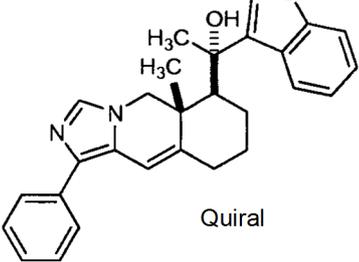
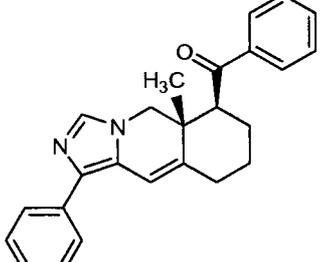
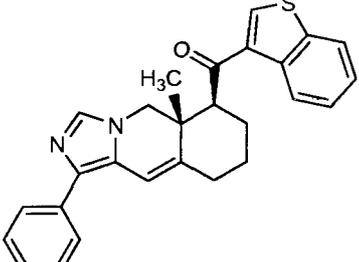
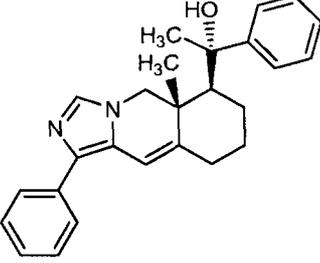
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
21 (±)		3,21	377,5	1
22 (±)		3,01	401,3	1
23 (±)		3,15	401,3	1
24 (±)		2,44	309,3	1
25 (±)		2,64	309,3	1

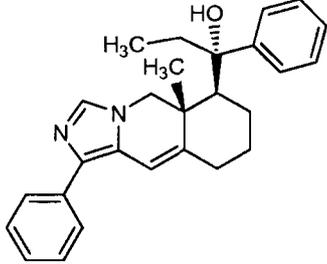
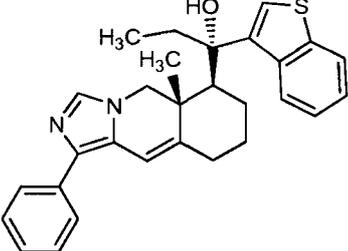
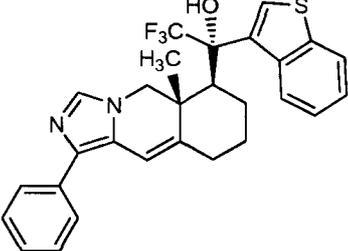
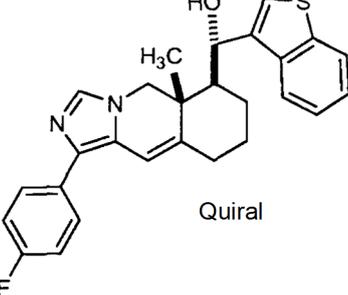
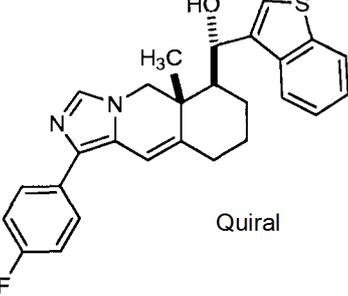
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
26 (±)		2,35	307,4	1
27 Enantiómero 1	 <p>Quiral</p>	3,40	371,3	8
28 Enantiómero 2	 <p>Quiral</p>	3,40	427,3	8
29 Enantiómero 1	 <p>Quiral</p>	3,04	371,3	8
30 Enantiómero 2	 <p>Quiral</p>	3,04	427,3	8

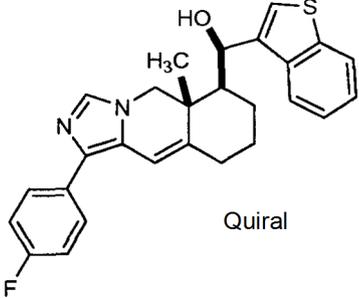
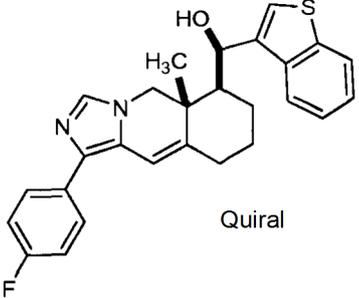
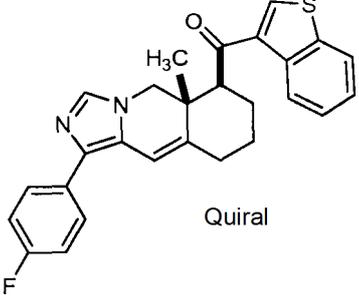
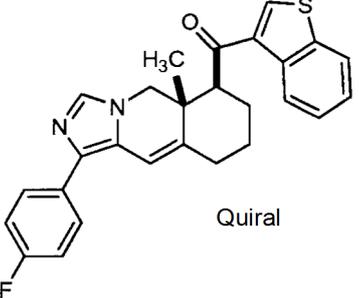
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
31 Enantiómero 1	 <p>Quiral</p>	3,42	441,2	8
32 Enantiómero 2	 <p>Quiral</p>	3,42	441,2	8
33 (±)		2,85	369,3	1
34 (±)		3,20	425,3	8
35 (±)		3,23	385,3	1

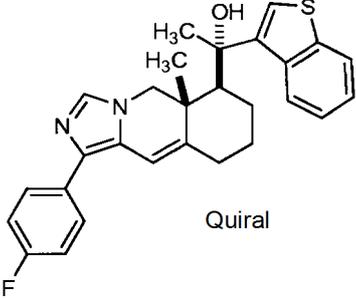
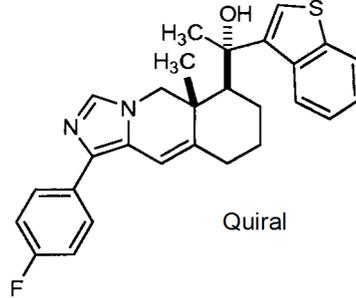
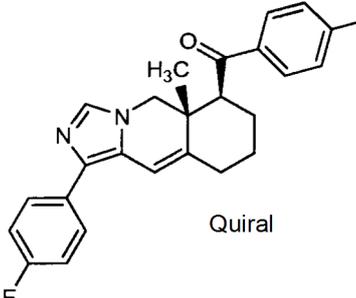
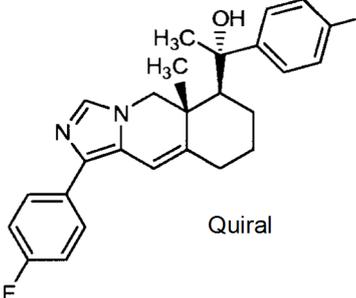
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
36 (±)		3,25	399,3	1
37 (±)		3,25	455,3	8
38 (±)		3,43	495,2	8
39 Enantiómero 1	 <p>Quiral</p>	3,41	445,3	8
40 Enantiómero 2	 <p>Quiral</p>	3,39	445,3	8

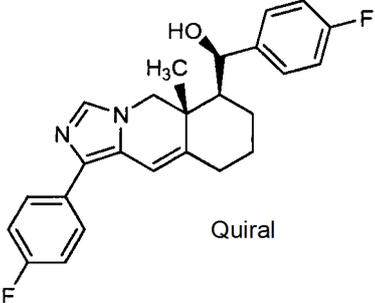
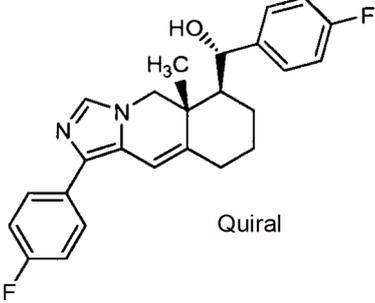
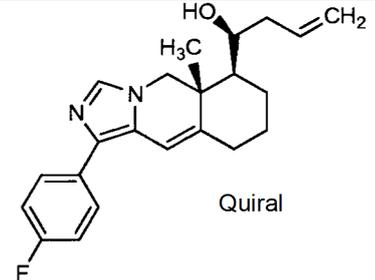
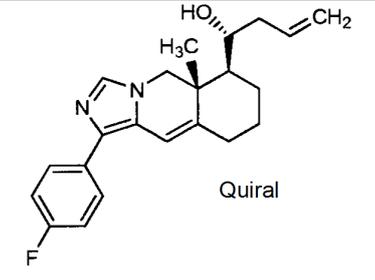
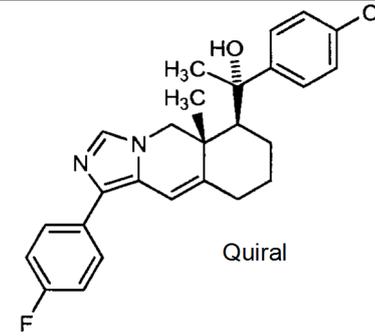
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
41 Enantiómero 1	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,34	445,3	8
42 Enantiómero 2	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,33	445,3	8
43 Enantiómero 1	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,19	443,3	8
44 Enantiómero 2	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,19	443,3	8

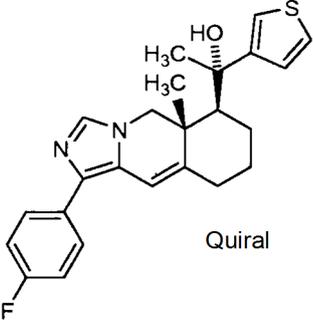
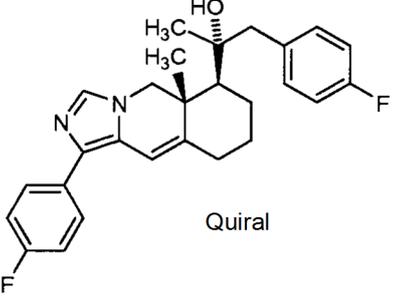
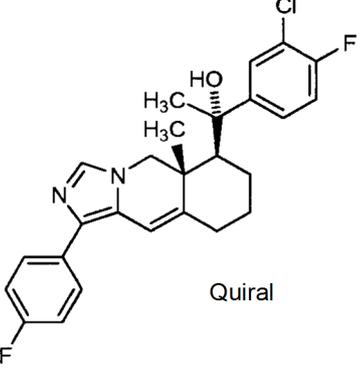
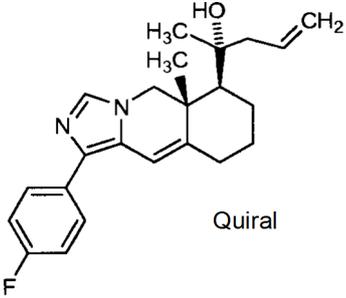
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
45 Enantiómero 1	 <p>Quiral</p>	3,44	459,3	8
46 Enantiómero 2	 <p>Quiral</p>	3,43	459,3	8
47	 <p>Quiral</p>	3,43	405,4	1
48	 <p>Quiral</p>	3,24	421,4	1

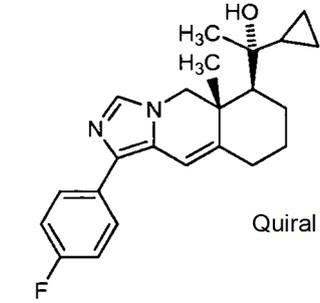
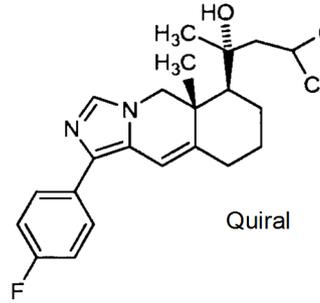
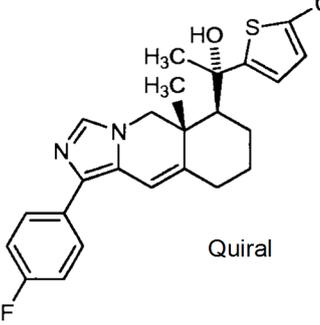
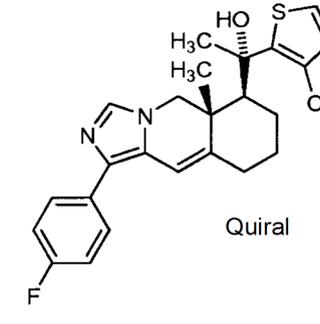
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
49	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,11	407,4	1
50	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,21	407,4	1
51	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	2,80	353,4	1
52	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	2,97	353,4	1
53	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,40	437,3	1

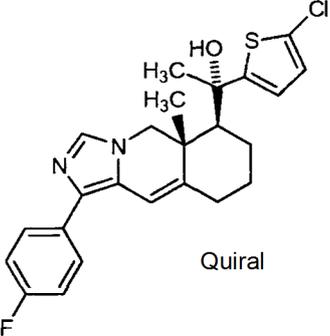
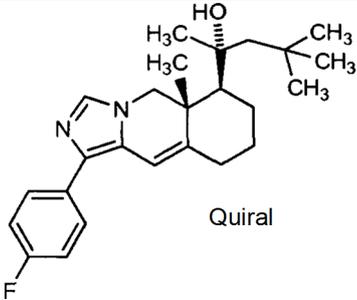
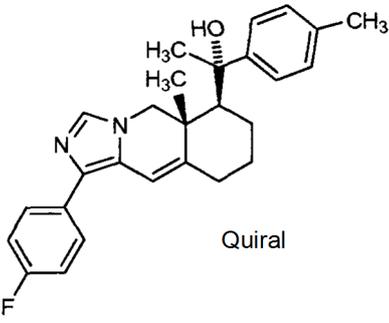
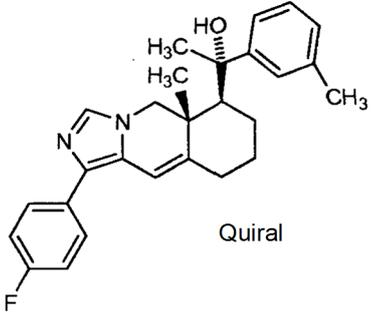
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
54	 <p>Quiral</p>	3,14	409,3	1
55	 <p>Quiral</p>	3,45	435,4	1
56	 <p>Quiral</p>	3,40	455,5	1
57	 <p>Quiral</p>	3,17	367,4	1

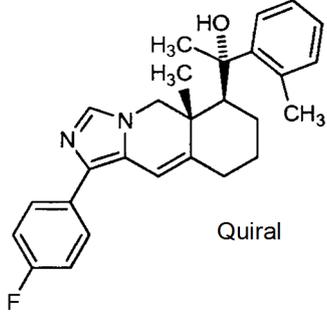
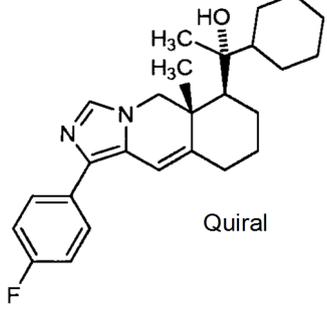
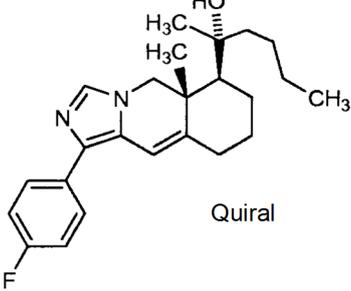
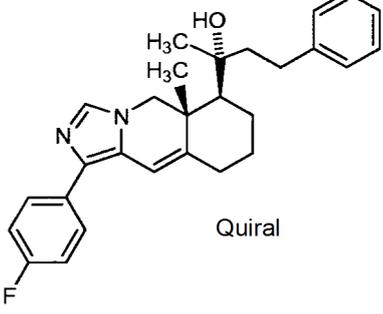
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
58	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,14	367,4	1
59	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,39	383,3	1
60	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,36	423,1	1
61	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,26	423,2	1

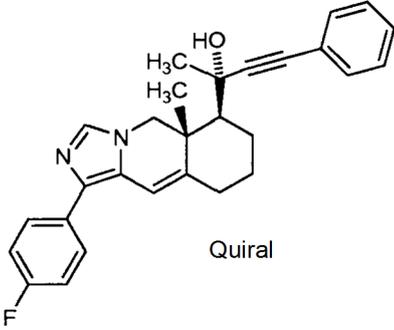
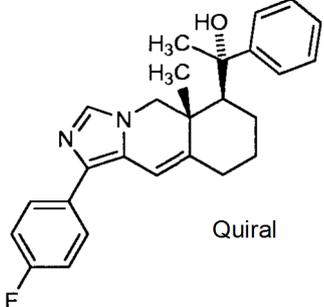
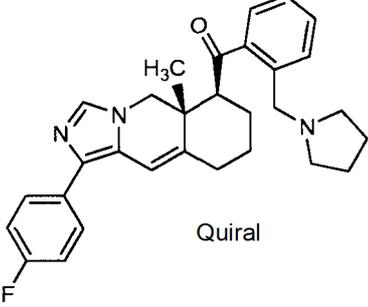
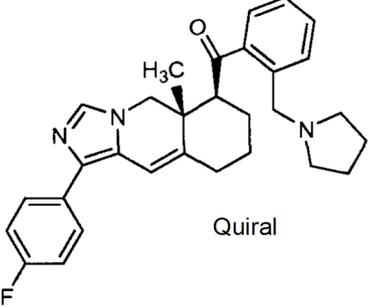
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
62	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,40	443,1	1
63	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,51	397,3	1
64	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,37	417,2	1
65	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,31	417,2	1

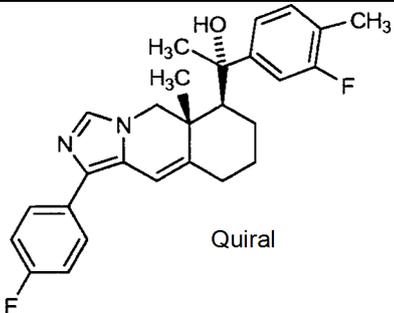
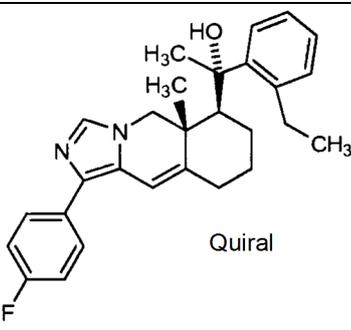
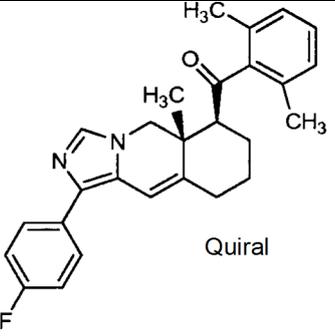
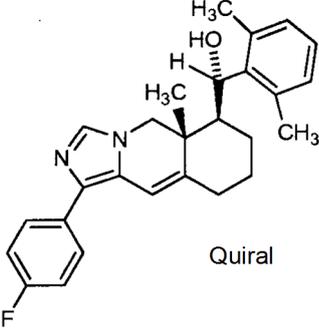
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
66	 <p>Quiral</p>	3,32	417,2	1
67	 <p>Quiral</p>	3,59	409,2	1
68	 <p>Quiral</p>	3,41	383,2	1
69	 <p>Quiral</p>	3,43	431,2	1

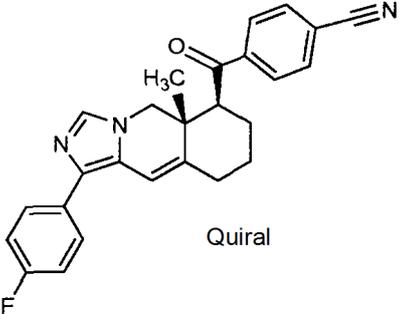
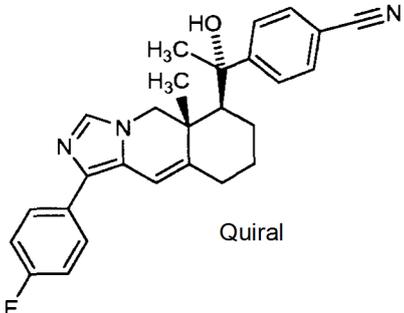
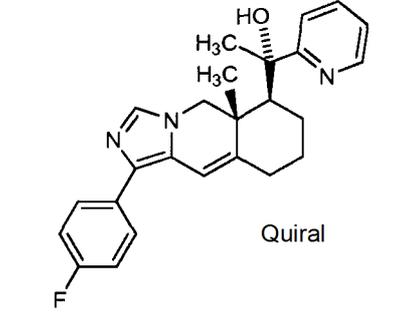
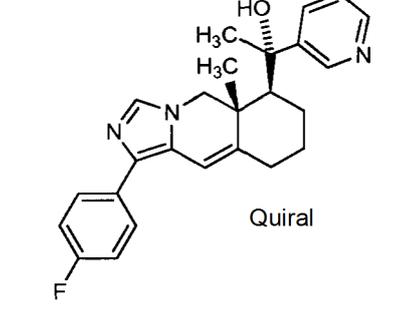
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
70	 <p>Quiral</p>	3,43	427,2	1
71	 <p>Quiral</p>	3,19	403,2	1
72	 <p>Quiral</p>	2,00	470,2	1
73	 <p>Quiral</p>	2,38	486,2	1

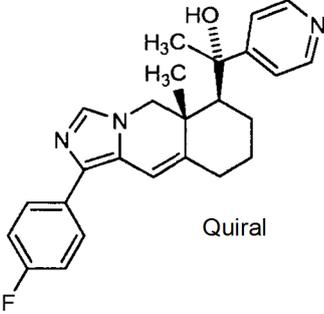
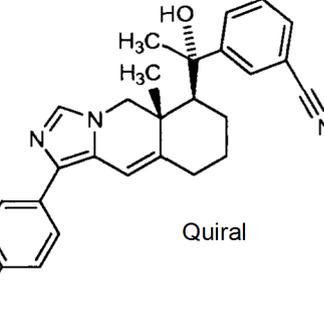
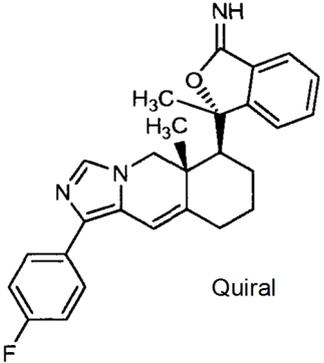
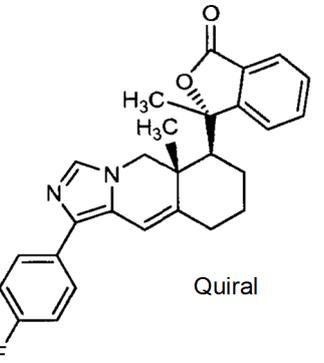
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
74	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,40	435,2	1
75	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,40	431,2	1
76	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,10	415,2	1
77	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	3,42	417,3	1

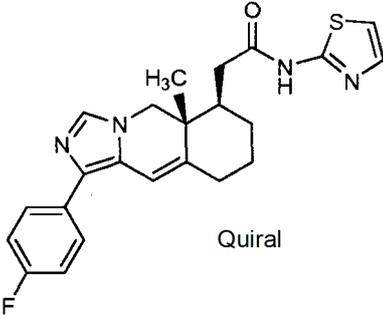
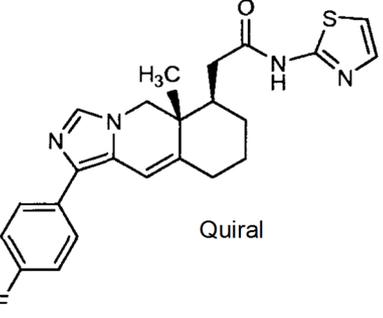
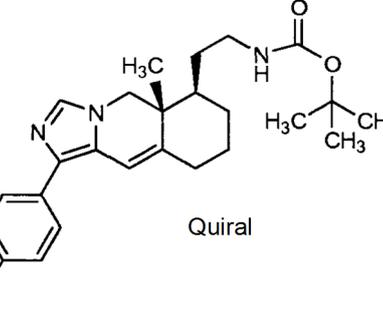
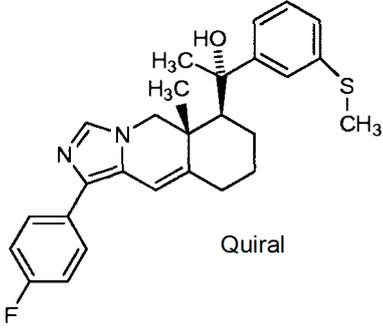
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
78	 <p>Quiral</p>	2,75	412,2	3
79	 <p>Quiral</p>	3,00	428,1	3
80	 <p>Quiral</p>	2,01	404,1	3
81	 <p>Quiral</p>	1,95	404,1	3

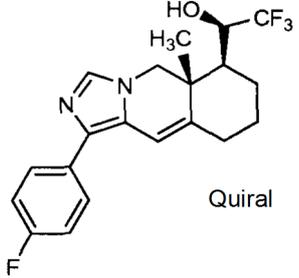
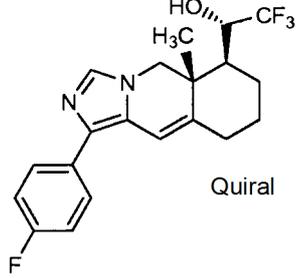
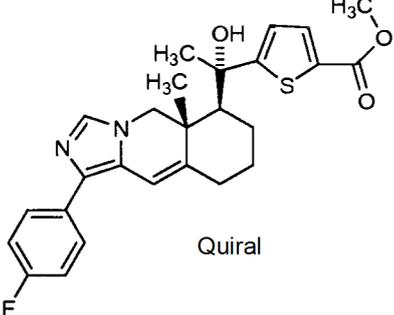
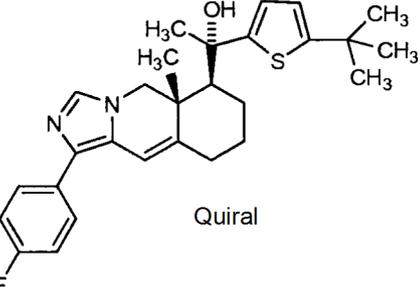
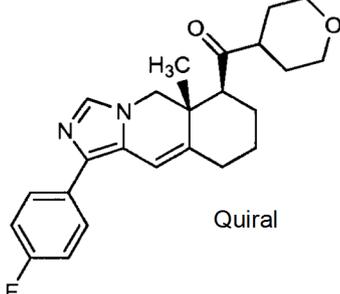
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
82	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	1,96	404,1	3
83	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	2,98	428,3	3
84	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	1,91	428,3	3
85	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	2,74	429,3	3

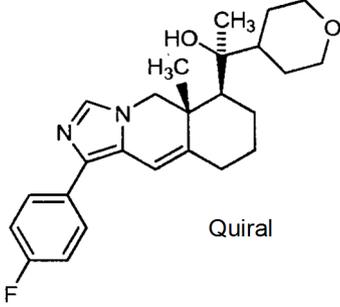
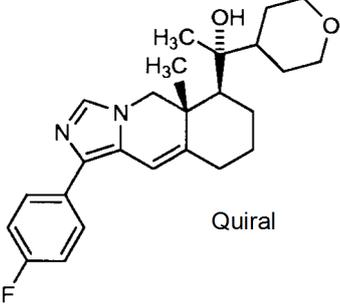
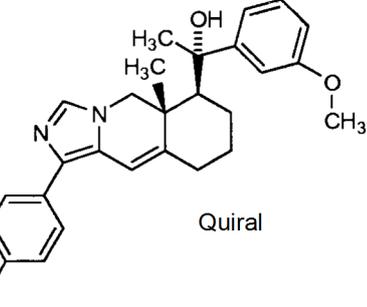
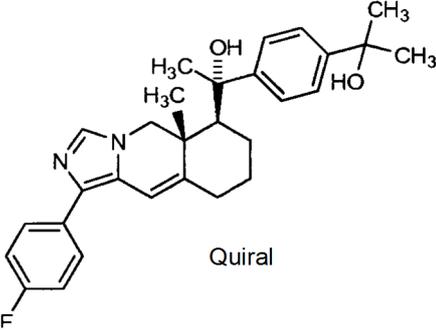
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
86	 <p>Quiral</p>	2,77	423,2	6
87	 <p>Quiral</p>	2,09	409,2	5
88	 <p>Quiral</p>	3,05	426,3	7
89	 <p>Quiral</p>	3,28	449,2	8

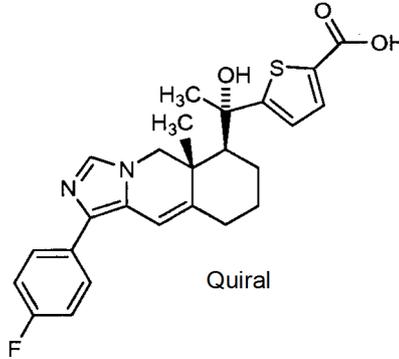
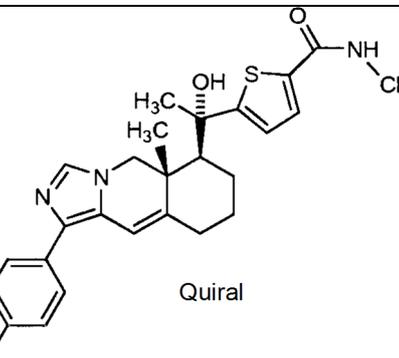
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
90	 <p>Quiral</p>	2,73	381,3	10
91	 <p>Quiral</p>	2,84	381,2	10
92	 <p>Quiral</p>	3,13	467,1	3
93	 <p>Quiral</p>	3,10	467,1	9
94	 <p>Quiral</p>	2,50	395,3	8

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
95	 <p>Quiral</p>	2,61	411,3	8
96	 <p>Quiral</p>	2,93	411,3	8
97	 <p>Quiral</p>	3,13	433,2	1
98	 <p>Quiral</p>	3,08	461,2	9

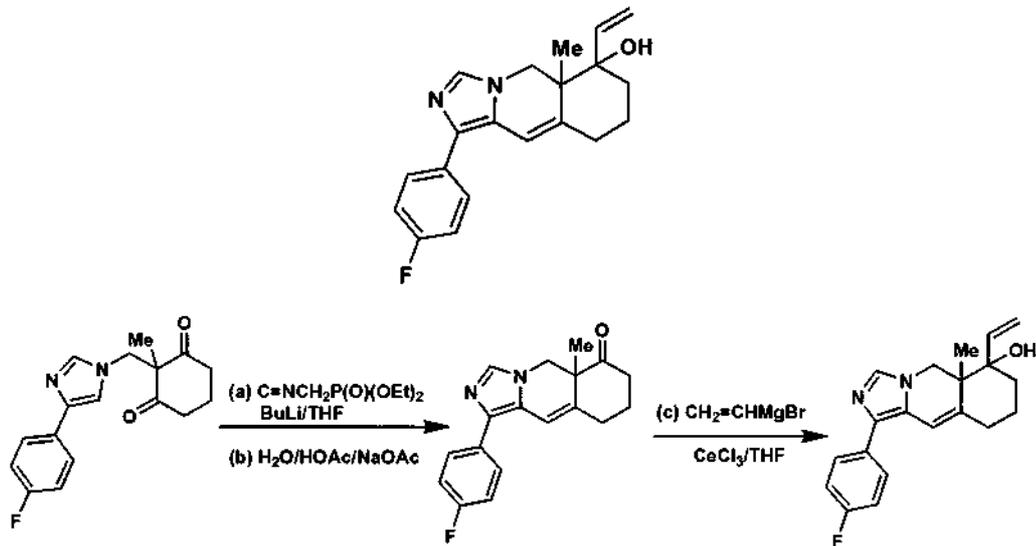
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de retención en la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del Ejemplo
99	 <p>Quiral</p>	2,94	453,1	3
100	 <p>Quiral</p>	2,80	466,1	3

\* Condiciones de la HPLC:  
 Columna: YMC S5 CombiScreen ODS, columna de 4,6 x 50 mm  
 Disolventes: 10 - 90% de metanol acuoso durante 4 minutos, que contiene un 0,2% de ácido fosfórico.  
 Caudal: 4 ml/min,  
 Detección: UV a 220 nm.

**EJEMPLO 101**

**1-(4-Fluorofenil)-5a-metil-6-vinil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b] isoquinolin-6-ol**



(a) A una disolución agitada de isocianometilfosfonato de dietilo (0,19 ml, 1,2 mmol) en THF anhidro (4 ml) se añadió una disolución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,48 ml, 1,2 mmol) gota a gota a entre -50 y -60 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min antes de añadir una disolución de 2-((4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-metilciclohexano-1,3-diona (Ejemplo 1, etapa d, 430 mg, 1,4 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h, a -20 °C durante 2 h, y a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice que después se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido que se usó como tal para la etapa subsiguiente, sin purificación adicional.

(b) El sólido anterior se mezcló con acetato sódico (0,48 g), ácido acético (2 ml) y agua (2 ml) y se calentó a 170 °C en un reactor de microondas CEM en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes. El residuo se basificó mediante el uso de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo (4 x 3 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía ultrarrápida en gel de Sílice (10 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) dio 1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6(7H)-ona (92 mg, 0,23 mmol, 19 % de rendimiento). EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 297,2.

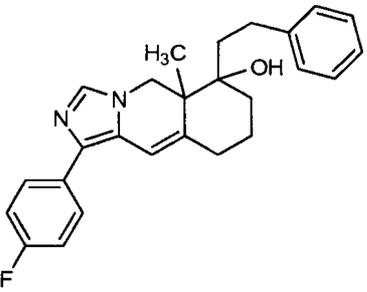
(c) A cloruro de cerio (III) anhidro (274 mg, 1,1 mmol) se añadió THF anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 30 min antes de añadir bromuro de vinilmagnesio (1,1 ml, 1,1 mmol) gota a gota a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir una disolución de 1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6(7H)-ona (etapa a, 66 mg, 0,22 mmol) en THF anhidro (2 ml) gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y a TA durante 1 h. Se añadió hidróxido de amonio acuoso concentrado (1,5 ml). El sólido se eliminó mediante filtración a través de una capa de celita y se lavó con acetato de etilo (3 x 2 ml). El filtrado orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró a presión reducida y se disolvió en metanol (2 ml). La purificación mediante el uso de una HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) dio 1-(4-fluorofenil)-5a-metil-6-vinil-5,5a,6,7,8,9-hexahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6-ol (40 mg, 0,12 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido vítreo (después de una neutralización mediante el uso de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una extracción con acetato de etilo). EM encontrado: (M + H)<sup>+</sup> = 325,2.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,05 (s a, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 7,16 (t, *J* = 8,56 Hz, 2 H) 6,49 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 6,13 (dd, *J* = 17,37, 10,83 Hz, 1 H) 5,45 (d, *J* = 17,12 Hz, 1 H) 5,19 (d, *J* = 11,08 Hz, 1 H) 4,28 (d, *J* = 13,60 Hz, 1 H) 3,97 (d, *J* = 13,35 Hz, 1 H) 2,47 - 2,63 (m, 1 H) 2,41 (dd, *J* = 15,74, 4,66 Hz, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 1,34 (s, 3 H).

### 35 EJEMPLOS 102 HASTA 103

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 101.

TABLA 2

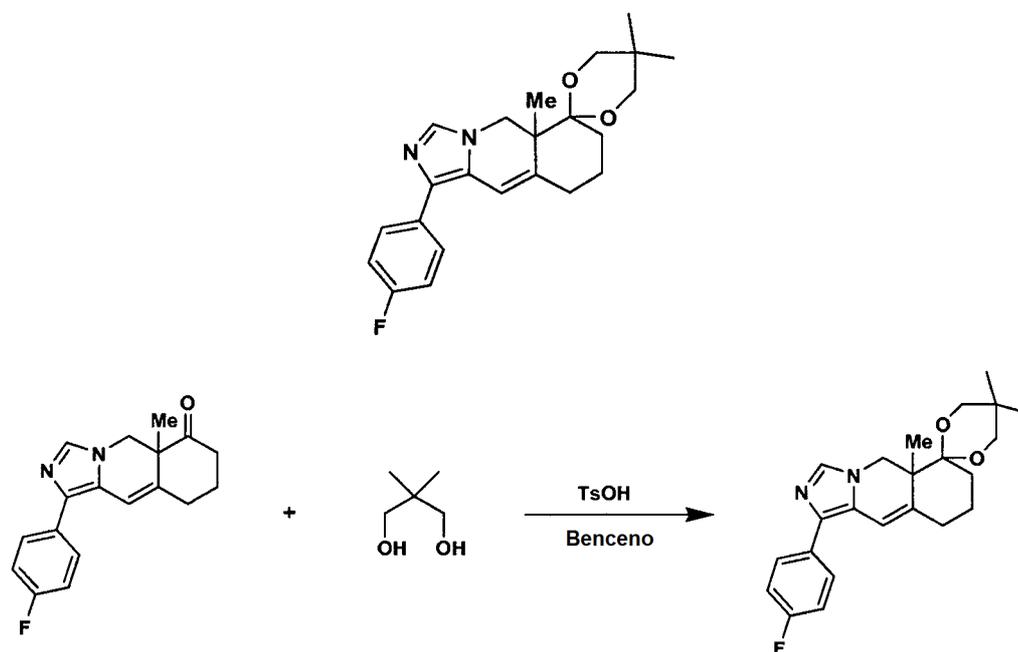
Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención de la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del ejemplo
102 (±)		3,06	403,2	102

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención de la CL (Min) / Columna *	CL-EM [M + H] <sup>+</sup>	Procedimiento del ejemplo
103 (±)		2,97	409,2	102
<p>* Condiciones de la HPLC:            Columna: YMC S5 CombiScreen ODS, columna de 4,6 x 50 mm            Disolventes: 10 - 90% de metanol acuoso durante 4 minutos, que contiene un 0,2% de ácido fosfórico.            Caudal: 4 ml/min,            Detección: UV a 220 nm.</p>				

**EJEMPLO 104**

**1'-(4-Fluorofenil)-5,5,5a'-trimetil-5a',7',8',9'-tetrahydro-5'H-espino[[1,3]dioxano-2,6'-imidazo[1,5-b]isoquinolina]**



- 5 (a) Una mezcla agitada de 1-(4-fluorofenil)-5a-metil-5,5a,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-6(7H)-ona (Ejemplo 101, etapa b, 11 mg, 0,037 mmol), 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (12 mg, 0,11 mmol), ácido p-toluensulfónico monohidratado (9,6 mg, 0,056 mmol) y benceno anhidro (15 ml) se calentó mediante el uso de un sistema azeótropo durante 2 h. Después, la mezcla se concentró y se disolvió en MeOH (2 ml). La purificación mediante el uso de HPLC en fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, 10 min. Análisis, disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) dio
- 10 1'-(4-fluorofenil)-5,5,5a'-trimetil-5a',7',8',9'-tetrahydro-5'H-espino[[1,3]dioxano-2,6'-imidazo[1,5-b]isoquinolina] en forma de una sal del TFA (13 mg, 0,026 mmol, 71 % de rendimiento).

## ES 2 448 839 T3

EM encontrado:  $(M + H)^+ = 383,3$ . RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8,92 (s, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,30 (t,  $J = 8,69$  Hz, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 4,91 (d,  $J = 13$  Hz, 1 H) 4,38 (d,  $J = 13,35$  Hz, 1 H) 3,89 (d,  $J = 11,58$  Hz, 1 H) 3,76 (d,  $J = 11,33$  Hz, 1 H) 3,41 (dd, 1 H) 3,36 (dd,  $J = 11,33, 2,52$  Hz, 1 H) 2,84 - 2,91 (m, 1 H) 2,45 - 2,62 (m, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 1 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H) 1,26 (s, 3 H) 1,22 (s, 3 H) 0,78 (s, 3 H).

### 5 Datos de actividad biológica

Se proporciona la actividad del AP-1 de los Ejemplos 1 hasta 104, en los que la CE<sub>50</sub> del AP-1 es menor de 1  $\mu$ M. También se proporcionan los valores acompañantes de la inhibición máxima del AP-1. En los que la CE<sub>50</sub> del AP-1 es mayor de 1  $\mu$ M y/o la inhibición máxima es menor del 20 %, se proporciona la afinidad de unión (K<sub>i</sub>) por el receptor de glucocorticoides (GR).

10 Los datos presentados a continuación se obtuvieron mediante el uso de los ensayos mencionados en la tabla y descritos en este documento, en la sección de ENSAYOS, *supra*.

Ejemplo N°	GR (K <sub>i</sub> , nM) (ensayo de unión al GR (I) <sup>a</sup> )	CE <sub>50</sub> del AP-1, nM (ensayo de transrepresión celular)	% de inh. máx. del AP-1 (ensayo de transrepresión celular)
1		21,43	38,08
2	69,82		
3		267,30	29,48
4a	111,40		
4b	214,50		
5		97,97	22,59
6	7,13		
7	95,71		
8a	2,12		
8b		236,10	40,74
9		144,40	34,30
10		30,94	31,27
11	68,21		
12	86,34		
13	> 1.154,00		
14	65,00		
15		145,30	42,73
16	90,07		
17	93,39		
18	26,89		
19	22,32		
20	18,28		
21	20,22		
22	94,40		
23	57,54		

ES 2 448 839 T3

(continuación)

Ejemplo N°	GR (K <sub>i</sub> , nM) (ensayo de unión al GR (I) <sup>a</sup> )	CE <sub>50</sub> del AP-1, nM (ensayo de transrepresión celular)	% de inh. máx. del AP-1 (ensayo de transrepresión celular)
24	363,80		
25	201,50		
26	> 1.154,00		
27	9,09		
28	492,80		
29	> 1.154,00		
30	22,48		
31		181,10	41,16
32	> 1.154,00		
33	> 1.154,00		
34	> 1.154,00		
35	6,40		
36	8,71		
37	208,60		
38	111,30		
39	129,70		
40	7,85		
41	> 1.154,00		
42	36,07		
43	> 1.154,00		
44	> 1.154,00		
45	73,25		
46	1,43		
47	878,20		
48		11,93	35,60
49	35,31		
50	29,74		
51	7,38		
52	8,67		
53		63,23	44,64
54		4,67	42,67
55		84,19	53,72

ES 2 448 839 T3

(continuación)

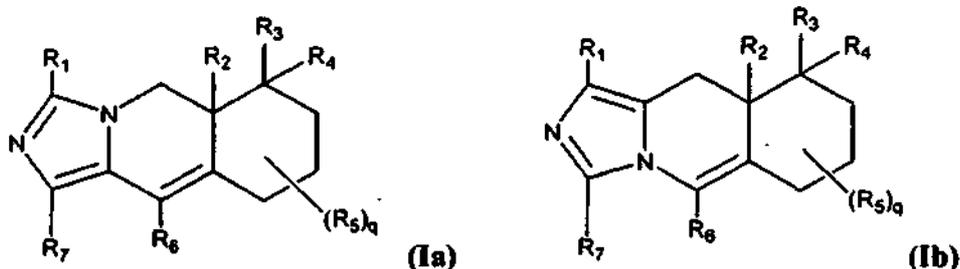
Ejemplo N°	GR (Ki, nM) (ensayo de unión al GR (I) <sup>a</sup> )	CE <sub>50</sub> del AP-1, nM (ensayo de transrepresión celular)	% de inh. máx. del AP-1 (ensayo de transrepresión celular)
56		19,31	39,57
57		56,60	55,86
58		36,80	35,81
59	9,67		
60		31,33	48,34
61		11,60	58,76
62		5,48	61,21
63		31,52	47,46
64		4,26	41,86
65		9,75	46,70
66		4,60	42,10
67		1,99	44,30
68		33,87	40,78
69	47,16		
70	59,85		
71		3,02	32,50
72	> 1.154,00		
73	87,08		
74		14,31	34,51
75		41,64	47,06
76	207,10		
77	8,41		
78			
79	3,42		
80	7,09		
81	2,29		
82	0,69		
83		19,20	35,61
84	201,30		
85	177,20		
86	67,10		
87	38,34		
88	11,37		

(continuación)

Ejemplo N°	GR (Ki, nM) (ensayo de unión al GR (I) <sup>a</sup> )	CE <sub>50</sub> del AP-1, nM (ensayo de transrepresión celular)	% de inh. máx. del AP-1 (ensayo de transrepresión celular)
89		20,78	45,30
90	103,10		
91	85,50		
92		24,71	47,38
93		9,83	42,52
94	343,80		
95	210,80		
96		56,45	42,00
97		95,03	39,56
98	4,45		
99		471,80	43,87
100		572,80	30,66
101	754,80		
102	19,66		
103	216,30		
104		877,30	32,42

## REIVINDICACIONES

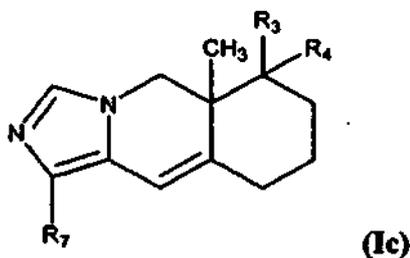
1. Un compuesto con la estructura de la fórmula (Ia) o (Ib):



o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

- 5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, ciclopropilo, halógeno, -CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -NR<sub>d</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)OR<sub>d</sub> o -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>c</sub>;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, OH, F, Cl o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>4</sub> es
- 10 i) hidrógeno,  
 ii) alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH, F o fenilo,  
 iii) alqueno C<sub>2-4</sub> o alquinilo C<sub>2-4</sub>,  
 iv) arilo o arilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, metoxi y/o -CN,  
 v) -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)OR<sub>c</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)NHR<sub>c</sub>, en las  
 15 que p es cero, 1, 2 ó 3, o  
 vi) -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub> en la que R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclo de 1 ó 2 anillos con al menos un heteroátomo elegido de entre N, O, y S;
- o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S;
- 20 cada R<sub>5</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, F, Cl, -CN, alcoxi C<sub>1-3</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, F, Cl, -CN, alcoxi C<sub>1-3</sub> u -OCF<sub>3</sub>;  
 R<sub>7</sub> es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, CN y/o halógeno;
- 25 R<sub>a</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH o F;  
 R<sub>b</sub> es hidrógeno, OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH o F;  
 R<sub>c</sub> es:
- 30 i) alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con OH, arilo o haloarilo,  
 ii) haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>,  
 iii) alquinilo C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con arilo,  
 iv) arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, metoxi, -S(O) (alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(O)<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1-3</sub>),  
 -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclo saturado y/o -S-(alquilo C<sub>1-3</sub>), o  
 v) arilo o heteroarilo de 1 ó 2 anillos opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, -  
 35 C(O)OH, -C(O)O (alquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)NH (alquilo C<sub>1-3</sub>), o -C(O)N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;
- R<sub>d</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>e</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 q es cero, 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la estructura de fórmula (Ic):



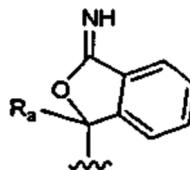
o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R<sub>3</sub> es hidrógeno u OH;  
R<sub>4</sub> es

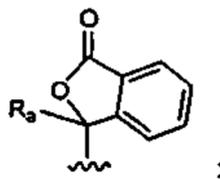
- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con OH o fenilo,
- iii) alqueno C<sub>2-4</sub>,
- iv) fenilo opcionalmente sustituido con Cl,

v) -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -C(O)R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)OR<sub>c</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(O)NHR<sub>c</sub>, en las que p es cero, 1, 2 ó 3, o

vi)



o



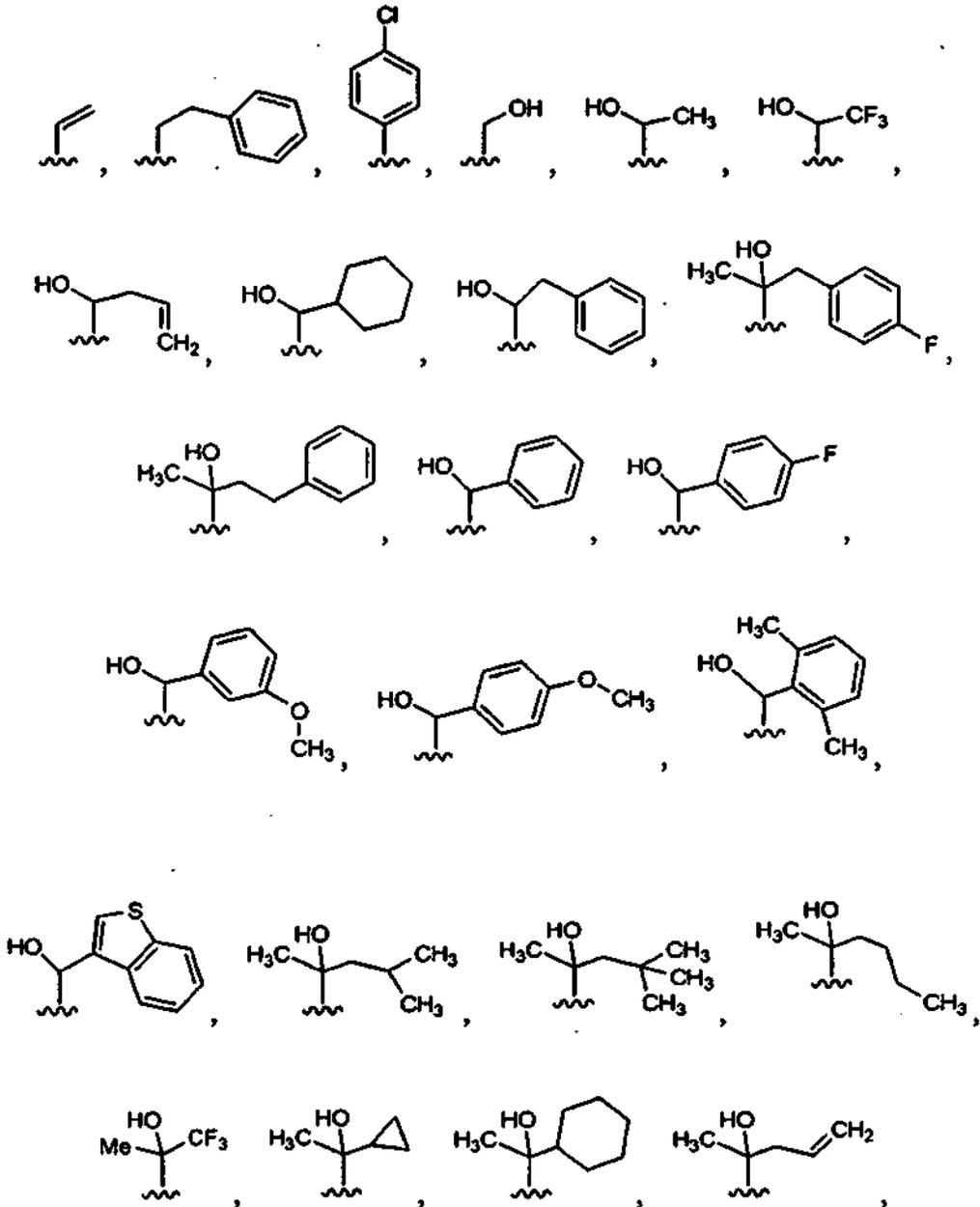
R<sub>a</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, o -CF<sub>3</sub>;  
R<sub>b</sub> es hidrógeno, OH o metoxi; y  
R<sub>c</sub> es:

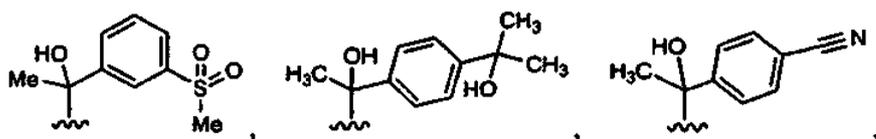
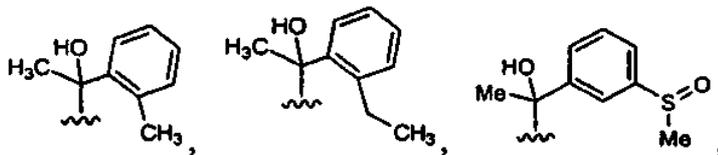
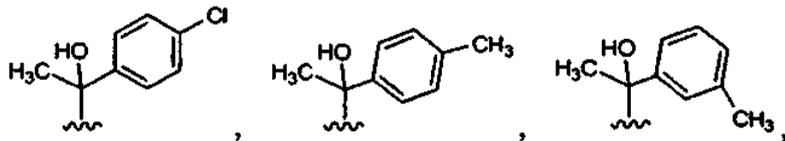
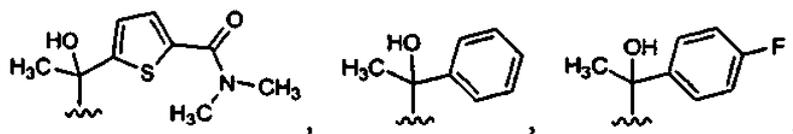
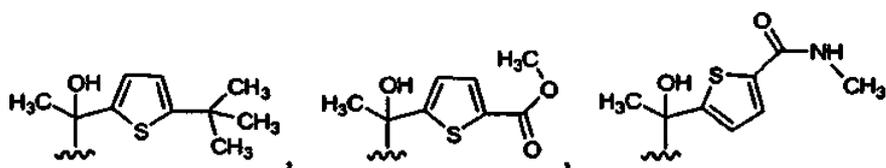
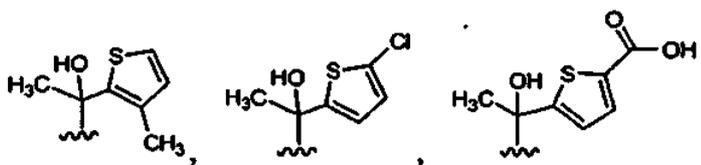
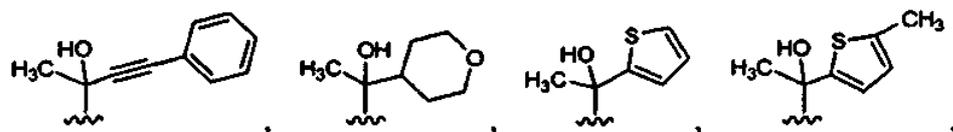
- i) alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o fluorofenilo,
- ii) fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>,
- iii) alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo,
- iv) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de F, Cl, metoxi, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, -SCH<sub>3</sub> y/o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH o pirrolidinilo,
- v) tetrahidropirranilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiadiazolilo o tianafenilo, o
- vi) tiofenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub> ó -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O, y S; y  
R<sub>7</sub> es arilo no sustituido o arilo sustituido con halógeno.

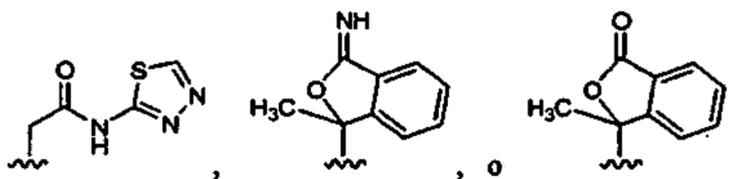
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2 o enantiómeros, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R<sub>4</sub> es

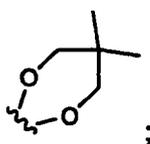








o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos son:



5 y  
R<sub>7</sub> es fenilo o fluorofenilo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3 o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4 que comprende adicionalmente un inmunosupresor, un agente antineoplásico, un agente antivirico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un agente antibiótico, un agente antihiperproliferativo vascular, un agente antidepresivo, un agente hipolipemiente, un agente modulador de los lípidos, un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensor, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente antiosteoporótico, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonil urea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista del PPAR  $\gamma$ , un agonista doble del PPAR  $\alpha/\gamma$ , un inhibidor del SGLT2, un inhibidor de la DP4, un inhibidor de la aP2, un sensibilizante a la insulina, un péptido glucagonoide de tipo 1 (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, en la que el agente anti-obesidad es un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y de dopamina), un agonista del receptor tiroideo, un inhibidor de la aP2 y/o un agente anorexígeno, en la que el agente hipolipemiente es un inhibidor de la MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la sintetasa de esqualeno, un derivado del ácido fíbrico, un regulador por aumento de la actividad del receptor de las LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa o un inhibidor de la ACAT, en los que el agente antihipertensor es un inhibidor de la ECA, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de NEP/ECA, un bloqueante de los canales de calcio y/o un bloqueante de  $\beta$ -adrenérgico
- 15 20
6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de entre una enfermedad metabólica y una enfermedad inflamatoria o inmunitaria.
8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad metabólica seleccionada de entre diabetes de Tipo I, diabetes de Tipo II, diabetes juvenil y obesidad.
- 30 9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada de entre rechazo de trasplantes de riñón, de hígado, de corazón, de pulmón, de páncreas, de médula ósea, de córnea, de intestino delgado, de aloinjertos de piel, de homoinjertos de piel, de xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el hospedador, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behçet o de Sjorgren, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune, glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, alveolitis, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad retardada, dermatitis de contacto, urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias, fiebre del heno, enteropatía sensible al gluten, artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary, reestenosis, estenosis, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda inespecífica, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis vesicular herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis
- 35 40 45

sintomática, quimioterapia por tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénico idiopático en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda en niños, enteritis regional, vasculitis autoinmune, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- 5 10. El compuesto como se ha definido en la Reivindicación 7 en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de entre asma, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y rechazo de trasplantes.