

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 866**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007 E 07847809 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2102208**

54 Título: **Derivados de diaza-espiro-piridinona sustituidos novedosos para uso en enfermedades mediadas por MCH-1**

30 Prioridad:

05.12.2006 EP 06125421

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

08.08.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ANDRÉS-GIL, JOSÉ IGNACIO;
ALCÁZAR-VACA, MANUEL JESÚS;
DAUTZENBERG, FRANK MATTHIAS y
LINDERS, JOANNES THEODORUS MARIA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 483 866 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

Derivados de diaza-espiro-piridinona sustituidos novedosos para uso en enfermedades mediadas por MCH-1

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de diaza-espiro-piridinona sustituida con arilo y heteroarilo que tienen actividad antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH), en particular actividad de MCH-1. Se refiere además a su preparación, a composiciones los que comprenden y a su uso como medicamento.

10

Antecedentes de la invención

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un polipéptido de 19 aminoácidos cíclico, que se produce principalmente por las neuronas hipotalámicas que se proyectan ampliamente por todo el sistema nervioso central (SNC) (J. Comp. Neurol. (1992) 319, 218-245). MCH media sus efectos a través de dos receptores acoplados a proteína G (GPCR) denominados MCH-1 y MCH-2 (revisados en Doggrell, 2003). Mientras que en roedores sólo se expresa el receptor MCH-1, los seres humanos y primates expresan receptores tanto MCH-1 como MCH-2 (Genomics (2002), 79, 785-792). Originalmente, se consideró el receptor MCH-1 una diana valiosa para el tratamiento de obesidad ya que MCH promueve el comportamiento de alimentación en roedores (Nature (1996), 380, 243-247). Sin embargo, recientemente se ha mostrado que el antagonismo de MCH-1 produce perfiles ansiolíticos y antidepresivos en roedores (Nat. Med. (2002) 8, 825-830; Neuropharmacology (2004), 46, 457-467; Neuropsychopharmacology (2006), 31(1), 112-120; Neuropsychopharmacology (2006), 31(6), 1135-1145). Por tanto, actualmente se acepta de manera general que los receptores de MCH, particularmente el receptor MCH-1, son una buena diana para el tratamiento de trastornos del espectro afectivo (Eur. J. Neuroscience (2000) 12, 1194-1216).

25

El ARNm y la proteína del receptor MCH-1 están distribuidos en diversos núcleos hipotalámicos incluyendo el núcleo paraventricular y varias estructuras límbicas implicados todos en la regulación de la emoción y el estrés (Eur. J. Neuroscience (2000) 12, 1194-1216). Además, se detecta un denso marcaje en la corteza del núcleo accumbens (J. Comp. Neurol. (2001) 435, 26-40). Se ha encontrado que la inyección de MCH directamente en el núcleo paraventricular aumenta la corticotropina (ACTH) en plasma y altera la arquitectura del sueño (Verret *et al.* 2003, BMC Neurosci 4:19). MCH también induce la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) a partir de explantes hipotalámicos, un efecto que es sensible al bloqueo mediante un antagonista del receptor MCH-1 (J. Neuroendocrinol. (2003) 15, 268-2729). Por tanto parece probable que la estimulación del receptor MCH-1 provoca la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal (HPA) a través de aumentos en la liberación de CRF. La inyección de MCH en la corteza del núcleo accumbens, en la que el receptor MCH-1 es abundante, aumentó la inmovilidad en una prueba de natación forzada en ratas, lo que sugiere un aumento del comportamiento depresivo (Soc. Neurosci. Abstr. (2004) 763,9). Además, Borowsky *et al.* (Nat. Med. (2002) 8, 825-830) notificaron el antagonista de MCH-1, SNAP-7941, que presenta efectos de tipo antidepresivo y ansiolítico en pruebas con roedores, lo que apoya un papel del receptor MCH-1 en depresión y ansiedad.

40

Antecedentes de la técnica anterior

Un gran número de compañías buscan ahora activamente el desarrollo de antagonistas de MCH-1 y se ha notificado una amplia gama de tipos estructurales en varias publicaciones de patente, principalmente en relación con la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético (Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(10)). La mayoría de los antagonistas de MCH notificados incorporan un centro básico y dos partes (hetero)aromáticas, unidas por dos grupos de unión. El documento WO 2005/085200 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd) da a conocer derivados de piridinona, pirimidinona y piridazinona para su uso como antagonistas de MCH-1. Los documentos WO 2003/033480, WO 2003/033476 y WO 2005/042541 (Glaxo Group Limited), WO 2004/024702 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) y WO 2005/103039 (Neurocrine Biosciences Inc.) dan a conocer diferentes heterociclos bicíclicos, tales como derivados de tienopirimid-4-ona, benzopirimid-4-ona y ftalimida, para su uso como antagonistas de MCH-1. Los documentos WO 2003/097047 y WO 2005/040157 (Eli Lilly and Company) y WO 2005/070925 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) notifican diferentes heterociclos de anillos de 5 miembros aromáticos, tales como derivados de oxazol y oxadiazol, para su uso como antagonistas de MCH-1. Los documentos WO 2004/011438 y WO 2005/070898 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) dan a conocer derivados de urea cíclica sustituidos con diarilo como antagonistas de MCH-1.

55

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto con una afinidad de unión hacia receptores de hormona concentradora de melanina (MCH), en particular hacia receptores MCH-1, en particular como antagonista.

60

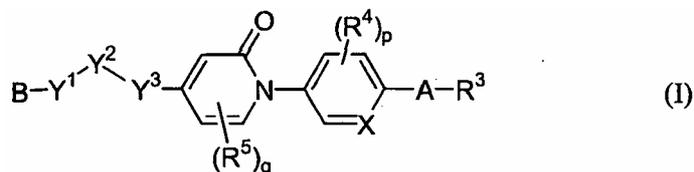
Además, se ha encontrado que los compuestos según la invención presentan interacciones muy bajas o inexistentes con canales de hERG, interacciones que no son deseables, pero que están ampliamente asociadas con los compuestos de la técnica anterior. Por tanto, se prefieren los compuestos de la invención con respecto a los compuestos de la técnica anterior por su carencia sustancial de interacciones con canales de hERG y su ausencia

65

de prolongación del intervalo QT.

Este objetivo se logró mediante un derivado de diaza-espiro-piridinona sustituida novedoso según la fórmula general (I)

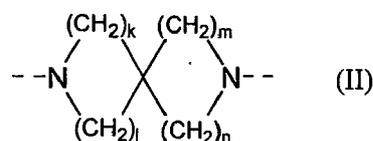
5



una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que:

10

A es un radical según la fórmula (II)



15 en la que

k, l, m, n son cada uno independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4, con la condición de que (k+l) y (m+n) sean igual a 2, 3, 4 ó 5; en la que uno de los restos -CH₂- puede reemplazarse por O; y en la que cada uno de los restos -CH₂- puede estar sustituido con oxo;

20

X es CH o N;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y alquiloxicarbonilo C₁₋₅;

25 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C₁₋₃ y alquilo xilo C₁₋₃;

p es un número entero, igual a cero, 1, 2 ó 3;

30 q es un número entero, igual a cero, 1, 2 ó 3;

Y¹, Y³ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo, O, NR⁷, S, SO y SO₂; en el que R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

35 Y² es un radical hidrocarbonado C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, en el que uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse opcionalmente por un radical seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo;40 B es un anillo de 6 miembros que contiene cero, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con r sustituyentes R⁶ seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C₁₋₃ y alquilo xilo C₁₋₃; y en el que r es un número entero, igual a cero, 1 ó 2; o dos sustituyentes R⁶ pueden combinarse para dar un radical -CH₂CH₂CH₂- u -OCH₂O;

45 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene el número indicado de átomos de carbono; en el que el radical puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo;

halo es flúor, cloro, bromo o yodo.

50 En el marco de esta solicitud, con "compuestos según la invención" quiere decirse un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

55 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o una sal de amonio cuaternario del mismo.

5 La invención también se refiere a un método para prevenir y/o tratar un trastorno o una enfermedad sensible al antagonismo del receptor de MCH, en particular al antagonismo del receptor MCH-1 en un individuo que lo necesita que comprende la etapa de administrar a dicho individuo un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención. En una realización, dicho trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que comprende trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia y trastornos del sueño; obesidad; diabetes; trastornos sexuales; y trastornos neurológicos.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención como medicamento y para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad sensible al antagonismo del receptor de MCH, en particular al antagonismo del receptor MCH-1.

15 En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño. Además, el compuesto puede usarse para tratar obesidad, diabetes, trastornos sexuales y trastornos neurológicos.

20 Un compuesto según la invención, en particular según la fórmula (I), también puede ser adecuado como tratamiento complementario o tratamiento de combinación y/o profilaxis en las enfermedades enumeradas anteriormente, en particular para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos que están actualmente disponibles o en desarrollo o que estarán disponibles en el futuro, en particular para mejorar la eficacia y/o el comienzo de la acción. Esto se evalúa en modelos de roedores en los que se muestra que los antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos son activos. Por ejemplo, se evalúan compuestos en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos para la atenuación de la hipertermia inducida por estrés.

30 Por tanto, la invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención en combinación con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos, a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos, así como a un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas.

35 La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención en combinación con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes para la prevención y/o el tratamiento de obesidad, a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes, así como a un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas.

40

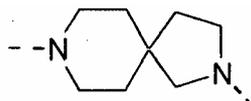
Descripción detallada de la invención

45 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que k, 1, m, n son cada uno independientemente entre sí, un número entero igual a 1, 2 ó 3, con la condición de que (k+1) y (m+n) sean igual a 2, 3 ó 4.

50 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que A se selecciona del grupo de radicales (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7), (b-8), (b-9), (b-10), (c-1), (c-2), (c-3), (c-4), (c-5), (c-6), (c-7), (c-8), (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6), (e-1), (e-2), (e-3), (e-4), (e-5), (e-6), (f-1), (f-2), (f-3) y (f-4), tal como se representa a continuación, en los que uno de los restos -CH₂- puede reemplazarse por O; y en los que cada uno de los restos -CH₂- puede estar sustituido con oxo.



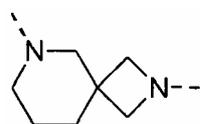
(a-1)



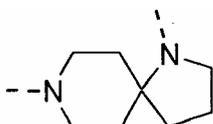
(b-1)



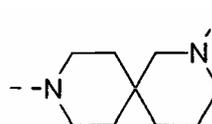
(c-1)



(a-2)

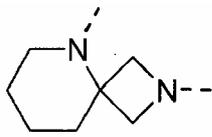


(b-2)

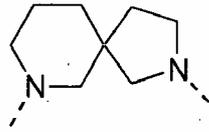


(c-2)

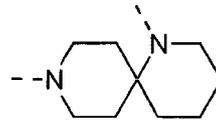
55



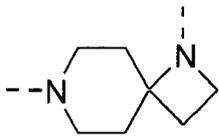
(a-3)



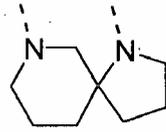
(b-3)



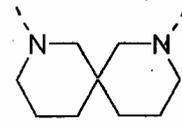
(c-3)



(a-4)

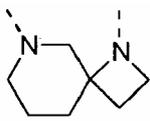


(b-4)

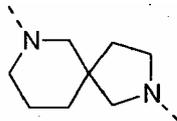


(c-4)

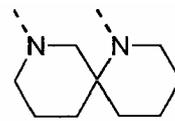
5



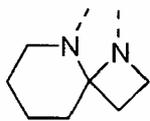
(a-5)



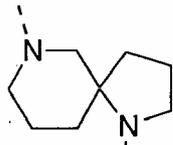
(b-5)



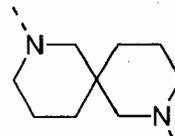
(c-5)



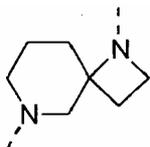
(a-6)



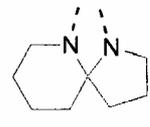
(b-6)



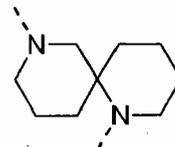
(c-6)



(a-7)

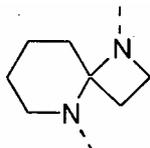


(b-7)

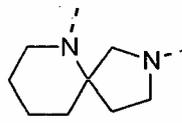


(c-7)

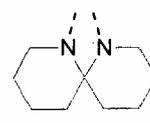
10



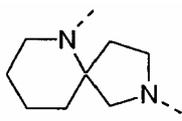
(a-8)



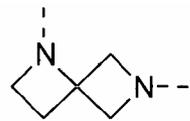
(b-8)



(c-8)

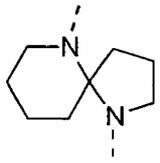


(b-9)

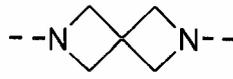


(f-1)

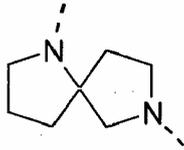
15



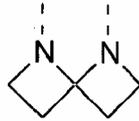
(b-10)



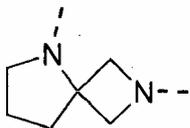
(f-2)



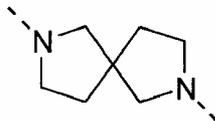
(e-1)



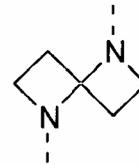
(f-3)



(d-1)



(e-2)

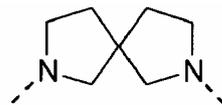


(f-4)

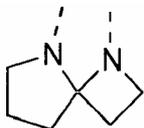
5



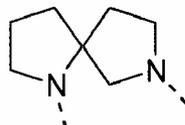
(d-2)



(e-3)

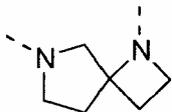


(d-3)

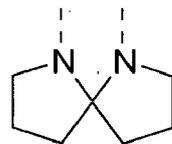


(e-4)

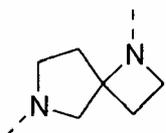
10



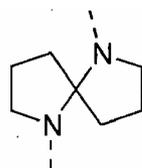
(d-4)



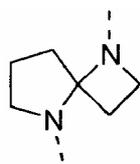
(e-5)



(d-5)



(e-6)

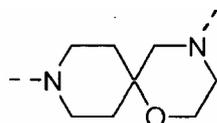


(d-6)

- 5 En el marco de esta solicitud, se entiende que los radicales representados anteriormente pueden incorporarse en la fórmula (I) de derecha a izquierda o de izquierda a derecha, es decir, cada extremo del radical puede estar unido a o bien el radical R^3 o bien el radical arilo/heteroarilo en la fórmula (I).

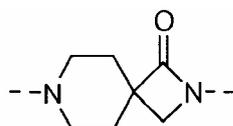
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2).

- 10 En otra realización, en el caso de que uno de los restos $-CH_2-$ en el radical según la fórmula (II) se reemplace por $-O-$, A es un radical según la fórmula (cc-2), tal como se representa a continuación.

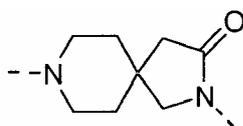


(cc-2)

- 15 En otra realización, cuando uno de los restos $-CH_2-$ en el radical según la fórmula (II) está sustituido con oxo, A es un radical según (aa-1) o (bb-1), tal como se representa a continuación.



(aa-1)



(bb-1)

- 20 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-5} , en particular del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C_{3-5} y alquilo C_{1-3} , en particular del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que X es carbono-H o nitrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que cada uno de R^4 y R^5 se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3} y alquiloxilo C_{1-3} .

- 30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que p es cero o 1.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que q es cero.

- 35 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que Y^1 e Y^3 se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo y O.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que Y^2 se selecciona del grupo de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH=CH-$.

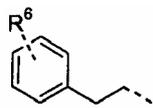
- 40 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que B se selecciona del grupo de fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo; en particular del grupo de fenilo, piridinilo y piridazinilo; en particular B es fenilo.

- 45 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que B está sustituido con un sustituyente halo, en particular flúor o halo.

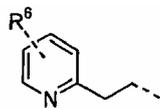
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que el resto $BY^1-Y^2-Y^3$ se

selecciona de los radicales (a1-1) a (d1-5) enumerados a continuación, opcionalmente sustituido con r sustituyentes R^6 seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C_{1-3} y alquiloilo C_{1-3} ; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2; o dos sustituyentes R^6 pueden combinarse para dar un radical $-CH_2CH_2CH_2-$ u $-OCH_2O-$.

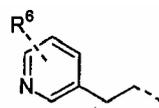
5



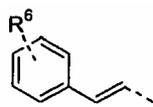
(a1-1)



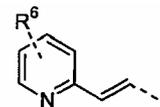
(b1-1)



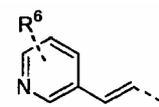
(c1-1)



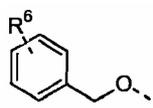
(a1-2)



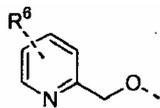
(b1-2)



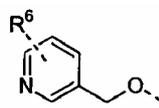
(c1-2)



(a1-3)

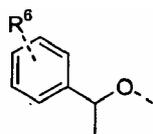


(b1-3)

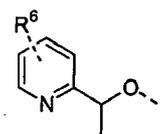


(c1-3)

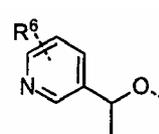
10



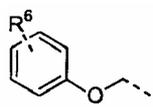
(a1-4)



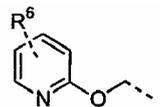
(b1-4)



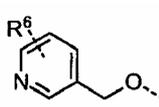
(c1-4)



(a1-5)



(b1-5)



(c1-5)

15

En otra realización, el resto $B-Y^1-Y^2-Y^3$ se selecciona de los radicales (a1-2), (a1-3) y (a1-5), opcionalmente sustituido con r sustituyentes R^6 seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C_{1-3} y alquiloilo C_{1-3} ; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2; o dos sustituyentes R^6 pueden combinarse para dar un radical $-CH_2CH_2CH_2-$ u $-OCH_2O-$.

20

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que se aplican una o más, en combinación o solas, de las siguientes restricciones:

25

- k, l, m, n son cada uno independientemente entre sí, un número entero igual a 1, 2 ó 3, con la condición de que $(k+l)$ y $(m+n)$ sean igual a 2, 3 ó 4;

30

- A se selecciona del grupo de radicales (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7), (b-8), (b-9), (b-10), (c-1), (c-2), (c-3), (c-4), (c-5), (c-6), (c-7), (c-8), (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6), (e-1), (e-2), (e-3), (e-4), (e-5), (e-6), (f-1), (f-2), (f-3) y (f-4), en los que uno de los restos $-CH_2-$ puede reemplazarse por O; y en los que cada uno de los restos $-CH_2-$ puede estar sustituido con oxo; o

- A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2); o

35

- A es un radical según la fórmula (cc-2); o

- A es un radical según (aa-1) o (bb-1);

- R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-5} , en particular del grupo de hidrógeno,

cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₃, en particular del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo;

- X es carbono-H;

5 - cada uno de R⁴ y R⁵ se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ y alquioxilo C₁₋₃;

- p es cero o 1;

10 - q es cero;

- Y¹ e Y³ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo y O;

15 - Y² se selecciona del grupo de -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH=CH-;

- B se selecciona del grupo de fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo; en particular del grupo de fenilo, piridinilo y piridazinilo; en particular B es fenilo;

20 - B está sustituido con un sustituyente halo, en particular flúor o halo;

- B-Y¹-Y²-Y³ se selecciona de los radicales (a1-1) a (dl-5), opcionalmente sustituido con r sustituyentes R⁶ seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C₁₋₃ y alquioxilo C₁₋₃; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2; o dos sustituyentes R⁶ pueden combinarse para dar un radical -CH₂CH₂CH₂- u -OCH₂O-; o

25 - B-Y¹-Y²-Y³ se selecciona de los radicales (a1-2), (a1-3) y (a1-5), opcionalmente sustituido con r sustituyentes R⁶ seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C₁₋₃ y alquioxilo C₁₋₃; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2; o dos sustituyentes R⁶ pueden combinarse para dar un radical -CH₂CH₂CH₂- u -OCH₂O-.

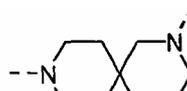
30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2),



(a-1)



(b-1)



(c-2)

35 X es CH o N;

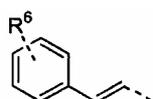
R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₅;

40 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ y alquioxilo C₁₋₃;

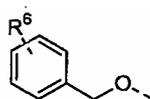
p es un número entero, igual a cero o 1;

45 q es un número entero, igual a cero;

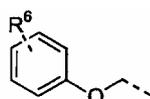
el resto B-Y¹-Y²-Y³ se selecciona de los radicales (a1-2), (a1-3) y (a1-5), opcionalmente sustituido con r sustituyentes R⁶



(a1-2)



(a1-3)



(a1-5)

50

R⁶ es un sustituyente halo; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2.

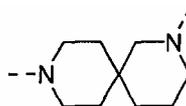
55 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2),



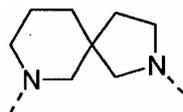
(a-1)



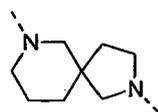
(b-1)



(c-2)



(b-3)



(b-5)

5

X es CH o N;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₅ y alquilo C₁₋₃;

10 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ y alquiloxilo C₁₋₃;

p es un número entero, igual a cero o 1;

15 q es un número entero, igual a cero;

Y¹, Y³ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo u O;

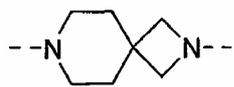
Y² es un radical hidrocarbonado C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado; y

20

B es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente halo R⁶.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la invención, en el que A se selecciona del grupo de (a-1) o (b-1);

25



(a-1)



(b-1)

X es CH;

30 R³ es un metilo;

R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno o halo;

p es un número entero, igual a cero o 1;

35

q es un número entero, igual a cero;

Y¹ es un enlace sencillo;

40 Y³ es 0;

Y² es un CH₂; y

B es fenilo.

45

En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene el número indicado de átomos de carbono, es decir cuando se indica alquilo C₁₋₃, el radical alquilo puede contener desde 1 hasta 3 átomos de carbono; o cuando se indica alquilo C₁₋₅, el radical alquilo puede contener desde 1 hasta 5 átomos de carbono. Cada radical puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo.

50

Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo, propilo o isopropilo. Radicales adicionales que se incluyen dentro del alcance son por ejemplo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

5 En el marco de esta solicitud, cicloalquilo C_{3-6} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Cicloalquilo C_{3-6} puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo.

10 En el marco de esta solicitud, arilo es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo y alquiloxilo C_{1-3} .

15 En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, halo es flúor, cloro o bromo.

En el marco de esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, un enlace puede ser cualquier enlace, incluyendo un enlace covalente, un enlace sencillo, un doble enlace, un triple enlace, un enlace de coordinación y un puente de hidrógeno.

20 Se define que una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable comprende una forma de sal de adición de ácido no tóxica, terapéuticamente activa que un compuesto según la fórmula (I) puede formar. Dicha sal puede obtenerse tratando la forma de base de un compuesto según la fórmula (I) con un ácido apropiado, por ejemplo un ácido inorgánico, por ejemplo hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

25

30 A la inversa, dicha forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base apropiada.

35 El compuesto según la fórmula (I) que contiene un protón ácido también puede convertirse en una forma de sal de adición de amina o metal no tóxica, terapéuticamente activa (sal de adición de base) mediante tratamiento con una base orgánica e inorgánica apropiada. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo la benzatrina, N-metil-D-glucamina, sales de hibramina y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

40 A la inversa, dicha forma de sal puede convertirse en la forma libre mediante tratamiento con un ácido apropiado.

El término sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende un solvato que el compuesto según la fórmula (I), así como una sal del mismo, puede formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

45 La forma de N-óxido del compuesto según la fórmula (I) pretende comprender un compuesto de fórmula (I) en el que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar los denominados N-óxidos, particularmente los N-óxidos en los que uno o más nitrógenos terciarios (por ejemplo del radical piperazinilo o piperidinilo) están N-oxidados. Tales N-óxidos pueden obtenerse fácilmente por un experto sin ninguna capacidad inventiva y son alternativas obvias para un compuesto según la fórmula (I) puesto que estos compuestos son metabolitos, que se forman mediante oxidación en el cuerpo humano tras su captación. Tal como se conoce generalmente, normalmente la oxidación es la primera etapa implicada en el metabolismo de fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). Tal como se conoce generalmente, también puede administrarse la forma de metabolito de un compuesto a un ser humano en lugar del compuesto *per se*, con prácticamente los mismos efectos.

50

55 Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en la forma de N-óxido correspondiente siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo de manera general haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un peróxido orgánico inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

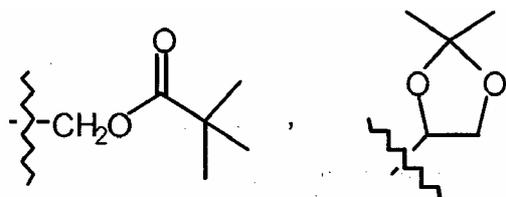
60

65

Una sal de amonio cuaternario del compuesto según la fórmula (I) define dicho compuesto que puede formarse mediante una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto según la fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, en particular yoduro de metilo y yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactantes con buenos grupos salientes, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternario tiene al menos un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen iones de cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato.

La invención también comprende un compuesto derivado (habitualmente denominado "profármaco") de un compuesto farmacológicamente activo según la invención, en particular según la fórmula (I), que se degrada *in vivo* para producir un compuesto según la invención. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen que su administración sea difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo escasamente soluble, puede transportarse escasamente a través del epitelio de la mucosa o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Puede encontrarse una discusión adicional sobre profármacos en Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985, 29, págs. 455-473.

Una forma de profármaco de un compuesto farmacológicamente activo según la invención generalmente será un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, que tiene un grupo ácido que está esterificado o amidado. Se incluyen en tales grupos ácido esterificados grupos de fórmula $-COOR^x$, en la R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



Los grupos amidados incluyen grupos de fórmula $-CONR^yR^z$, en la R^y es H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo y R^z es $-OH$, H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo. Un compuesto según la invención que tiene un grupo amino puede derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en disolución acuosa.

En el marco de esta solicitud, se pretende inherentemente que un compuesto según la invención comprenda todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo. El término "forma estereoquímicamente isomérica" tal como se usa en el presente documento define todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que puede presentar un compuesto de fórmula (I). A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Por tanto, se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de un compuesto de fórmula (I) estén incluidas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con la numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos $[R^*,R^*]$ o $[R^*,S^*]$, en los que R^* se especifica siempre como el centro de referencia y $[R^*,R^*]$ indica centros la misma quiralidad y $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral con la numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S- $[R^*,S^*]$. Si se usan "□" y "□": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo está siempre de manera arbitraria en la posición "□" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (átomo de hidrógeno en un compuesto según la fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "□", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "□", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

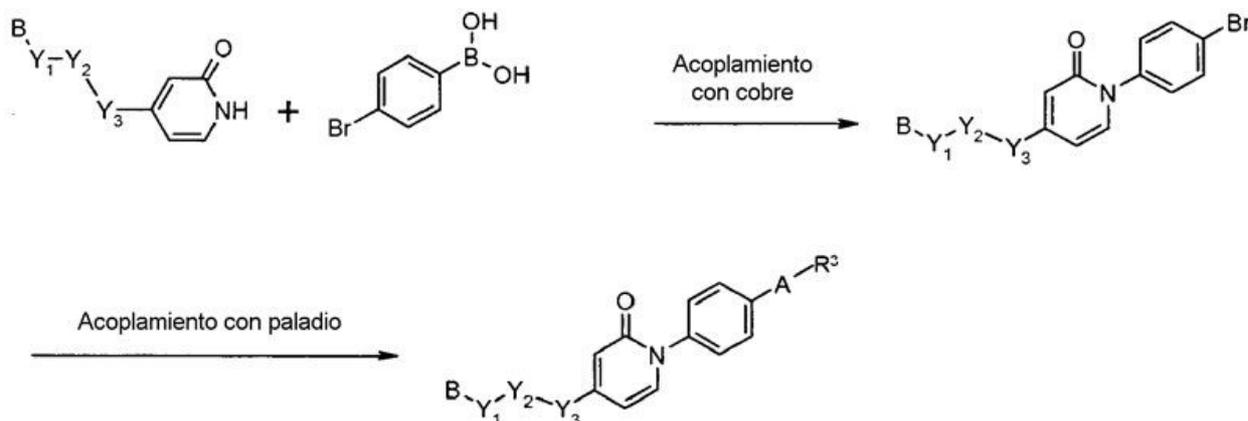
En el marco de esta solicitud, se pretende inherentemente que un compuesto según la invención comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en

- particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, que se producen o bien de manera natural o bien de manera sintética, o bien con abundancia natural o bien en una forma isotópicamente enriquecida. En particular, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C y mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F , ^{19}F y mezclas de los mismos.
- Un compuesto según la invención comprende por tanto inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" quiere decirse cualquier compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede estar marcado con isótopos radiactivos que emiten positrones o radiación gamma. Para las técnicas de unión a radioligando (ensayo de receptores de membrana), el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección que va a reemplazarse. Para la obtención de imágenes, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) más comúnmente usados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , que se producen todos ellos en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, solo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en la instalación para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El experto en la técnica conoce la manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.
- En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Preparación

- Un compuesto según la invención puede prepararse de manera general mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuáles las conoce el experto en la técnica. En particular, puede prepararse un derivado de piridinona según uno o más de los siguientes métodos de preparación.



Esquema 1A

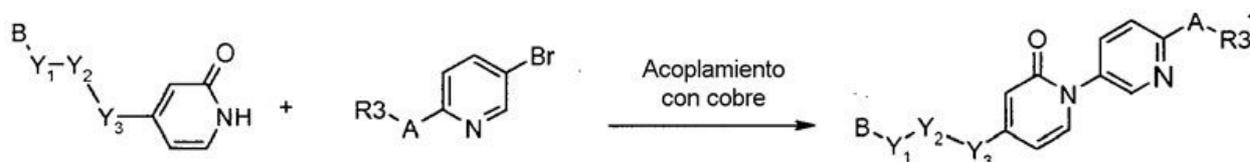
- La reacción de acoplamiento con cobre se realiza en presencia de una sal de cobre, tal como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, en un disolvente aprótico tal como DCE, en presencia de un N-óxido de amina o amina, tal como piridina o NMO, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 15 min a 180°C bajo irradiación con microondas. La reacción de acoplamiento con paladio se realiza en un disolvente aprótico tal como tolueno, en presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y en presencia de tBuOK , como base, y un ligando, tal como BINAP, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente

24 horas a 100°C bajo calentamiento tradicional.

Cuando A-R³ es una amida la reacción de acoplamiento se realiza en un disolvente aprótico tal como dioxano o DMF, en presencia de CuI, N,N-dimetiletilendiamina y K₃PO₄ como base, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 20 minutos a 175°C bajo irradiación con microondas.

Cuando el grupo amino está protegido con un grupo protector, se realizan reacciones de desprotección mediante métodos de síntesis bien conocidos. La transformación del grupo amino en diferentes derivados puede realizarse mediante métodos de síntesis bien conocidos por el experto en la técnica.

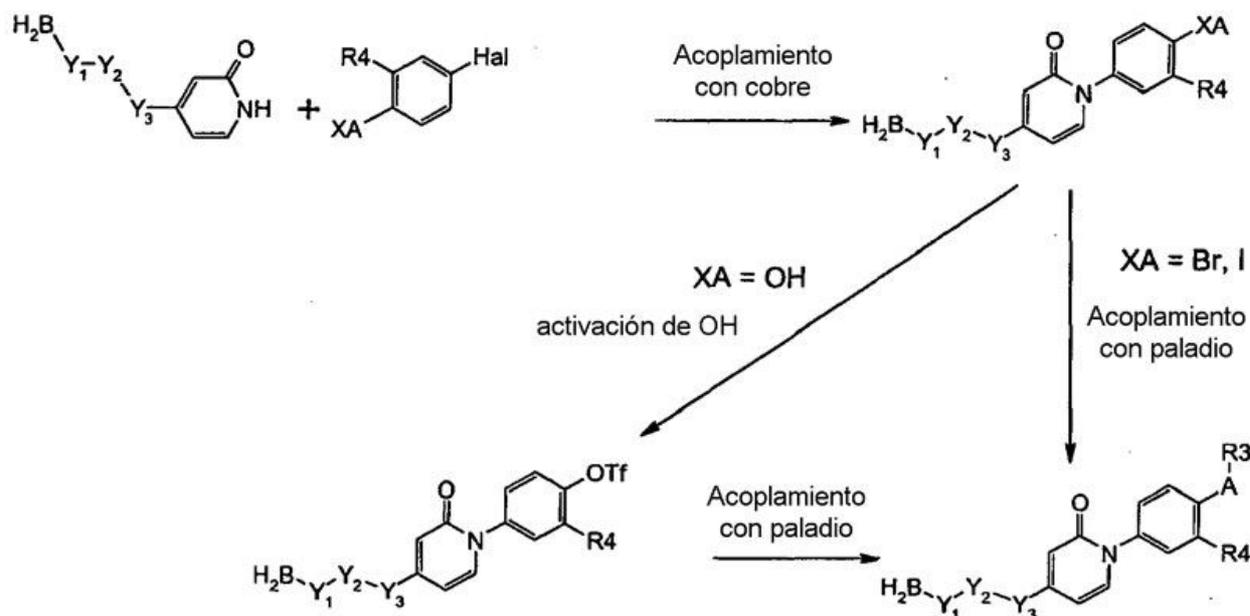
Además, puede prepararse un derivado de piridinona según el procedimiento descrito en el esquema 1B.



Esquema 1B

La reacción de acoplamiento con cobre se realiza en un disolvente aprótico tal como dioxano o DMF, en presencia de CuI, N,N-dimetiletilendiamina como ligando, y una base inorgánica tal como K₃PO₄, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 20 minutos a 175°C bajo irradiación con microondas.

Pueden prepararse derivados de fenilo sustituidos en orto según el esquema 2.



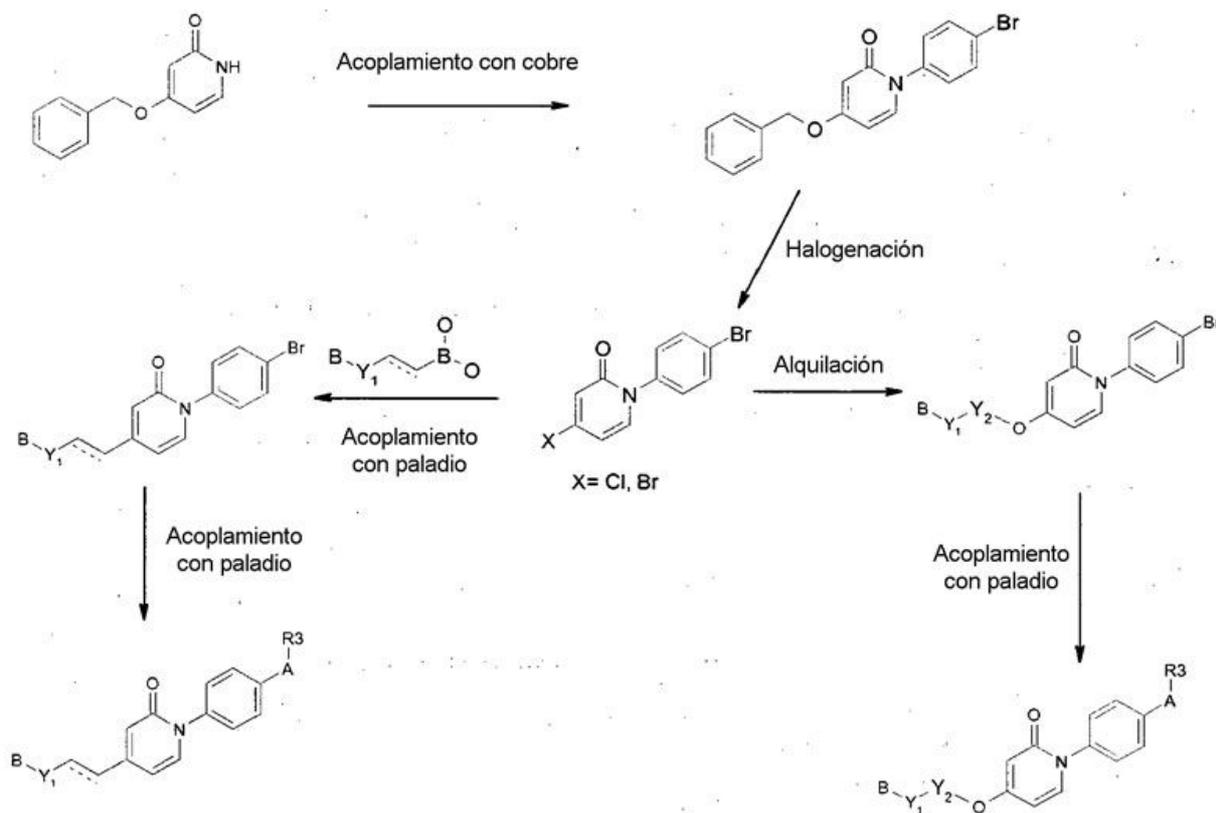
Esquema 2

El radical Hal es un halógeno, tal como Br o I. XA puede ser OH, Br o I. La reacción de acoplamiento con cobre se realiza en un disolvente aprótico tal como dioxano o DMF, en presencia de CuI, N,N-dimetiletilendiamina como ligando, y una base inorgánica tal como K₃PO₄, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 20 minutos a 175°C bajo irradiación con microondas.

La activación de OH puede realizarse mediante triflato, en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico o 1,1,1-

trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida, en un disolvente aprótico tal como DCM o THF, a una temperatura conveniente para que se complete la reacción. La reacción de acoplamiento con paladio se realiza en un disolvente aprótico tal como tolueno o trifluorotolueno en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(AcO)₂, y en presencia de una base, tal como tBuOK o Cs₂CO₃, y opcionalmente se requiere un ligando, tal como BINAP o Xantphos, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 24 horas a 100°C bajo calentamiento tradicional.

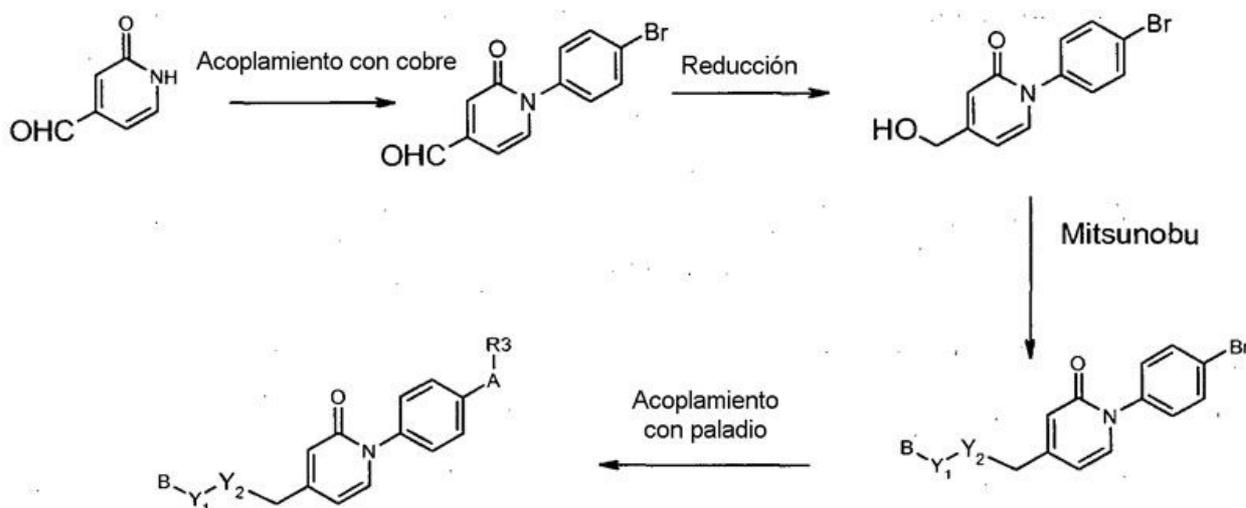
- 5
- 10 Se preparan compuestos según la invención con sustituyentes distintos de benciloxilo según el esquema 3A, el esquema 3B.



Esquema 3A

- 15 La reacción de acoplamiento con cobre se realiza en presencia de una sal de cobre, tal como Cu(OAc)₂, en un disolvente aprótico tal como DCE, en presencia de un N-óxido de amina o amina, tal como piridina o NMO, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 15 min a 180°C bajo irradiación con microondas.
- 20 La halogenación se realiza en presencia de oxiclورو u oxibromuro de fósforo, en un disolvente aprótico tal como DCE, a una temperatura conveniente para que se complete la reacción, normalmente 150°C bajo irradiación con microondas.
- 25 La alquilación se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como NaH, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7, en un disolvente aprótico tal como DME, CH₃CN o DMF a una temperatura conveniente para que se complete la reacción, normalmente 120°C durante 10 minutos bajo irradiación con microondas. La reacción de acoplamiento con paladio se realiza en un disolvente aprótico tal como tolueno o dioxano en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(AcO)₂ o Pd(PPh₃)₄ y en presencia de una base, tal como tBuOK o base acuosa inorgánica tal como Na₂CO₃, y en ocasiones se requiere un ligando, tal como BINAP, a
- 30 una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 24 horas a 100°C bajo calentamiento tradicional.

Se sintetizaron otros compuestos siguiendo el esquema 3B.



Esquema 3B

- 5 La reacción de acoplamiento con cobre se realiza en presencia de una sal de cobre, tal como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, en un disolvente aprótico tal como DCE, en presencia de un N-óxido de amina o amina, tal como piridina o NMO, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 15 min a 180°C bajo irradiación con microondas.
- 10 La reacción de reducción se realiza en un disolvente prótico tal como MeOH y en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de sodio, a temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 30 min a temperatura ambiente.
- 15 Puede realizarse la reacción de tipo Mitsunobu en presencia de una fosfina, tal como trifenilfosfina, un derivado de azodicarboxilato, tal como dietilazodicarboxilato en un disolvente aprótico, tal como THF, a una temperatura conveniente y durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, tal como 100°C durante 5 minutos bajo irradiación con microondas.
- 20 La reacción de acoplamiento con paladio se realiza en un disolvente aprótico tal como tolueno, en presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y en presencia de tBuOK, como base, y un ligando, tal como BINAP, a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar que se completa la reacción, normalmente 24 horas a 100°C bajo calentamiento tradicional.
- 25 Farmacología
- 30 Sorprendentemente se ha mostrado que un compuesto según la invención, en particular compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos o una sal de amonio cuaternario de los mismos, tienen una afinidad de unión hacia el receptor de MCH, en particular para el receptor MCH-1, en particular como antagonistas.
- 35 En vista de su potencia mencionada anteriormente, un compuesto según la invención es adecuado para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo del receptor de MCH, en particular antagonismo del receptor MCH-1 es de uso terapéutico. En particular, un compuesto según la invención puede ser adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a:
- ansiedad, incluyendo pero sin limitarse a agorafobia; ansiedad generalizada; compulsión; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de pánico; fobia social; y estrés, tal como estrés postraumático;
 - 40 - trastorno de déficit de atención/hiperactividad;
 - autismo;
 - distimia;

- trastorno de la alimentación, incluyendo pero sin limitarse a anorexia; atracones; y bulimia nerviosa;

- trastorno del control de impulsos;

5

- retraso mental, incluyendo pero sin limitarse a síndrome del cromosoma X frágil;

- trastorno del estado de ánimo, incluyendo pero sin limitarse a agitación; trastorno bipolar, tal como trastorno afectivo bipolar, trastorno bipolar (I), trastorno bipolar (II), hipomanía y manía; depresión, tal como depresión mayor y depresión suicida; trastorno del estado de ánimo estacional; y suicidio;

10

- síndrome premenstrual, incluyendo pero sin limitarse a disforia;

- psicosis, incluyendo pero sin limitarse a agresividad; psicosis inducida por fármacos; trastorno esquizoafectivo; esquizofrenia, tal como delirios, catatonia, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia paranoide, esquizofrenia residual y trastorno esquizofreniforme; y disomnias, tal como disomnia secundaria;

15

- trastorno del sueño, incluyendo pero sin limitarse a trastorno del ritmo circadiano; hipersomnio; insomnio; narcolepsia y apnea del sueño;

20

- tartamudeo; y

- violencia.

25 Adicionalmente, puede usarse un compuesto según la invención para tratar trastornos sexuales, trastornos neurológicos y lo más en particular obesidad y diabetes.

Por tanto, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, para su uso como medicamento.

30

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo del receptor de MCH, en particular el antagonismo del receptor MCH-1 es de uso terapéutico.

35

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño. Adicionalmente, puede usarse un compuesto según la invención para tratar trastornos sexuales y trastornos neurológicos, y en particular obesidad y diabetes.

40

Tratamientos de combinación

Un compuesto según la invención, en particular según la fórmula (I) puede administrarse conjuntamente como tratamiento complementario y/o profilaxis en las enfermedades enumeradas anteriormente.

45

En particular un compuesto según la invención, en particular según la fórmula (I) puede administrarse conjuntamente en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos que están actualmente disponibles o en desarrollo o que estarán disponibles en el futuro, en particular para mejorar la eficacia y/o el comienzo de la acción. Se apreciará que un compuesto según la presente invención y uno o más de los otros agentes pueden estar presentes como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial para la prevención y/o el tratamiento de depresión y/o ansiedad. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase de dos unidades. También se apreciará que un compuesto de la presente invención y uno o más de los otros agentes pueden administrarse como composiciones farmacéuticas separadas, o bien simultáneamente o bien secuencialmente.

50

55

Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica según la invención, caracterizada porque comprende además uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

60

Las clases adecuadas de agentes antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SRNI), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaS-SA), antagonistas de factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de receptores α -adrenérgicos y antidepresivos atípicos.

65

Los ejemplos adecuados de inhibidores de la recaptación de norepinefrina incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, reboxetina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

5 Los ejemplos adecuados de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los ejemplos adecuados de inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

10 Los ejemplos adecuados de inhibidores reversibles de monoaminoxidasa incluyen moclobemida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Los ejemplos adecuados de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina incluyen venlafaxina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

15 Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona, viloxazina, sibutramina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otros antidepresivos adecuados incluyen adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazineprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, bupropión, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinil, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxán, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprotilina, litoxetina, lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprán, minaprina, mirtazapina, monirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflorano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viqualina, zimelidina y zometapina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y hierba de San Juan, o *Hypericum perforatum*, o extractos de la misma.

30 Las clases adecuadas de agentes contra la ansiedad incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), compuestos que tienen actividad colinérgica muscarínica y compuestos que actúan sobre canales iónicos. Además de benzodiazepinas, otras clases adecuadas de agentes contra la ansiedad son fármacos sedantes-hipnóticos no benzodiazepínicos tales como zolpidem; fármacos que estabilizan el estado de ánimo tales como clobazam, gabapentina, lamotrigina, loreclezol, oxcarbamazepina, estiripentol y vigabatrina; y barbitúricos.

35 Se seleccionan agentes antipsicóticos adecuados del grupo de acetofenazina, en particular la sal de maleato; alentemol, en particular la sal de bromhidrato; alpertina; azaperona; batelapina, en particular la sal de maleato; benperidol; bencindopirina, en particular la sal de clorhidrato; brofoxina; bromperidol; butaclamol, en particular la sal de clorhidrato; butaperazina; carfenazina, en particular la sal de maleato; carvotrolina, en particular la sal de clorhidrato; clorpromazina; clorprotixeno; cinpereno; cintriamida; clomacrano, en particular la sal de fosfato; clopentixol; clopimozida; clopipazán, en particular la sal de mesilato; cloroperona, en particular la sal de clorhidrato; clotiapina; clotixamida, en particular la sal de maleato; clozapina; ciclofenazina, en particular la sal de clorhidrato; droperidol; etazolato, en particular la sal de clorhidrato; fenimida; flucindol; flumezapina; flufenazina, en particular las sales de decanoato, enantato y/o clorhidrato; fluspiperona; fluspirileno; flutrolina; gevotrolina, en particular la sal de clorhidrato; halopermida; haloperidol; iloperidona; imidolina, en particular la sal de clorhidrato; lenperona; loxapina; mazapertina, en particular la sal de succinato; mesoridazina; metiapina; milenperona; milipertina; molindona, en particular la sal de clorhidrato; naranol, en particular la sal de clorhidrato; neflumozida, en particular la sal de clorhidrato; ocaperidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; pentiapina, en particular la sal de maleato; perfenazina; pimozida; pinoxepina, en particular la sal de clorhidrato; pipamperona; piperacetazina; pipotiazina, en particular la sal de palmitato; piquindona, en particular la sal de clorhidrato; proclorperazina, en particular la sal de edisilato; proclorperazina, en particular la sal de maleato; promazina, en particular la sal de clorhidrato; quetiapina; remoxiprida; risperidona; rimcazol, en particular la sal de clorhidrato; seperidol, en particular la sal de clorhidrato; sertindol; setoperona; espiperona; sulpirida; tioridazina; tiotixeno; torazina; tioperidona, en particular la sal de clorhidrato; tiospirona, en particular la sal de clorhidrato; trifluoperazina, en particular la sal de clorhidrato; trifluperidol; triflupromazina; ziprasidona, en particular la sal de clorhidrato; y mezclas de los mismos.

60 Un compuesto según la invención, en particular según la fórmula (I) también puede usarse junto con otro agente hipolipemiante, conduciendo así a una denominada terapia hipolipemiante de combinación para el tratamiento de obesidad. Dicho agente hipolipemiante adicional puede ser, por ejemplo, un fármaco conocido usado convencionalmente para la gestión de hiperlipidemia tal como por ejemplo una resina secuestrante de ácidos biliares, un derivado de ácido fibríco o ácido nicotínico tal como se mencionó anteriormente en los antecedentes de la invención. Los agentes hipolipemiantes adicionales adecuados también incluyen otros inhibidores de la biosíntesis de colesterol e inhibidores de la absorción de colesterol, especialmente inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de la expresión génica de HMG-CoA reductasa, inhibidores de CETP,

inhibidores de ACAT, inhibidores de escualeno sintasa, antagonistas de CB-1, inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba, y similares.

5 Puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA reductasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de HMG-CoA reductasa" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la biotransformación de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico tal como se cataliza por la enzima HMG-CoA reductasa. Tales "inhibidores de HMG-CoA reductasa" son, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, rivastatina y atorvastatina.

10 Puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA sintasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de HMG-CoA sintasa" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetyl-coenzima A y acetoacetyl-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa.

20 Puede usarse cualquier inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA reductasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción de ADN o inhibidores de la traducción que impiden la traducción de ARNm que codifica para HMG-CoA reductasa para dar una proteína. Tales inhibidores pueden afectar a la transcripción o la traducción o bien directamente o bien pueden biotransformarse en compuestos que tienen los atributos mencionados anteriormente mediante una o más enzimas en la cascada de biosíntesis de colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito que tiene las actividades mencionadas anteriormente.

25 Puede usarse cualquier inhibidor de CETP como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de CETP" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos desde HDL hasta LDL y VLDL.

30 Puede usarse cualquier inhibidor de ACAT como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de ACAT" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la esterificación intracelular de colesterol de la dieta mediante la enzima acil CoA:colesterol aciltransferasa.

35 Puede usarse cualquier inhibidor de escualeno sintetasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de escualeno sintetasa" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la condensación de dos moléculas de farnesilpirofosfato para formar escualeno, catalizada mediante la enzima escualeno sintetasa.

40 Composiciones farmacéuticas

45 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

50 Un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), la sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos puede formularse para dar diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos por vía sistémica.

55 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, 60 agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las 65 composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones

inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para la aplicación en la piel, como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. Puesto que los compuestos según la invención son antagonistas de dopamina potentes que pueden administrarse por vía oral, son especialmente ventajosas composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para la administración por vía oral.

Tal como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y agentes hipolipemiantes así como al uso una composición de este tipo para la fabricación de un medicamento.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren pero no limiten el alcance de la presente invención.

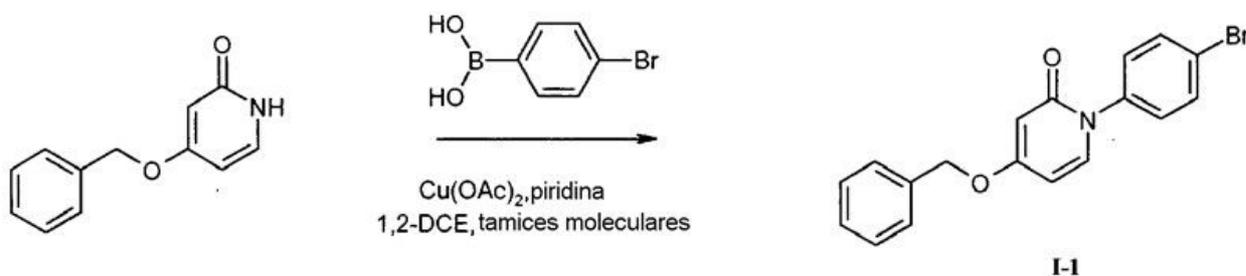
30 Parte experimental

A lo largo de toda esta solicitud, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "DIAD" significa diazodicarboxilato de diisopropilo; "TEMPO" significa el radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo; "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; "BOC" significa terc-butiloxicarbonilo; "NMO" significa N-óxido de N-metilmorfolina.

40 Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor de modo único: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage) o Initiator™ Sixty (Biotage). Puede encontrarse la descripción de ambos instrumentos en www.biotage.com. Y en un reactor de modo múltiple: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.). Puede encontrarse la descripción del instrumento en www.milestonesci.com.

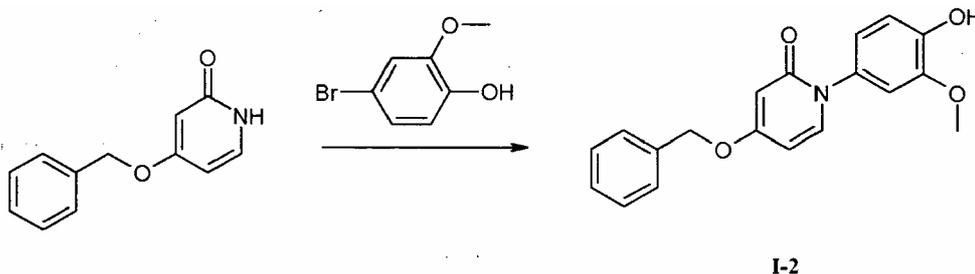
45 A. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIOS

A1. Preparación del compuesto intermedio I-1



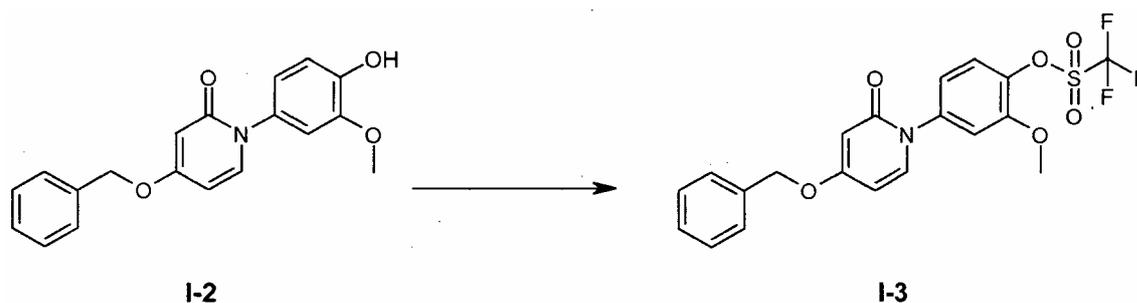
50 A una disolución de 4-benciloxi-2(1H)-piridona (1 g, 5,0 mmol) en DCE (20 ml), se le añadió ácido 4-bromofenilborónico (2 g, 12,0 mmol), Cu(OAc)₂ (1,82 g, 10,0 mmol), piridina (1,51 ml, 20,0 mmol) y tamices moleculares (4 Å) (2 g). Se calentó la mezcla de reacción bajo irradiación con microondas a 180°C durante 15 min. Se retiró el sólido por filtración. Se trató el filtrado con una disolución acuosa de NH₄OH. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna en DCM 100 a DCM/EtOAc 4:1 para proporcionar el compuesto intermedio I-1 (230 mg, 13%).

A2. Preparación del compuesto intermedio I-2



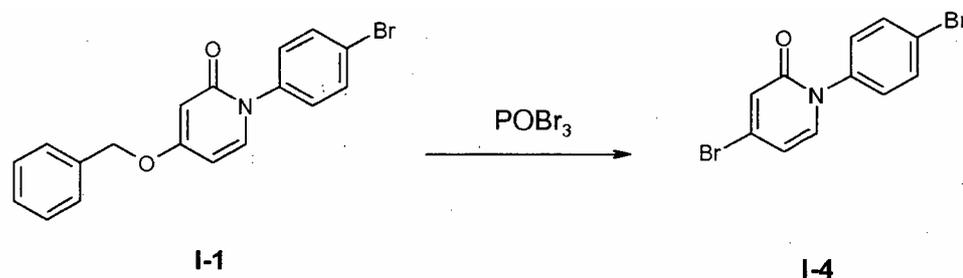
- 5 Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2(1H)-piridona (0,5 g, 0,0025 mol), 4-bromo-2-metoxifenol (0,67 g, 0,0033 mol), CuI (0,48 g, 0,0025 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,53 ml, 0,0050 mol) y K₃PO₄ (1,06 g, 0,0050 mol) en dioxano/DMF (4/1; 10 ml) durante 15 minutos a 180°C en un horno microondas. Posteriormente se repitió el calentamiento de nuevo durante 15 minutos en un microondas. Se retiró el sólido por filtración y se lavó el filtro con DCM. Se añadió una disolución de NH₄OH (al 32%) al filtrado. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se precipitó el residuo con DIPE, proporcionando el compuesto intermedio I-2 (31%).

A3. Preparación del compuesto intermedio I-3

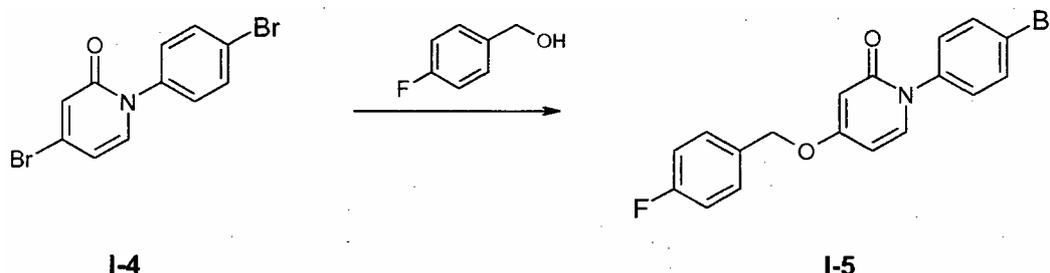


- 20 Se calentó una mezcla del compuesto intermedio I-2 (0,76 g, 0,0033 mol), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida (1,18 g, 0,0033 mol) y K₂CO₃ (1,38 g, 0,01 mol) en THF (20 ml) en un microondas a 120°C durante 15 minutos. Se retiró el sólido por filtración y se lavó con DCM. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 100/0, 9/1 y 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,9 g del compuesto intermedio I-3 (60%).
- 25 También puede obtenerse el compuesto intermedio I-3 añadiendo anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1 eq.) a 0°C a una mezcla del compuesto intermedio I-2, Et₃N y DCM como disolvente. En este caso se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente para completar la reacción.

A4. Preparación del compuesto intermedio I-4



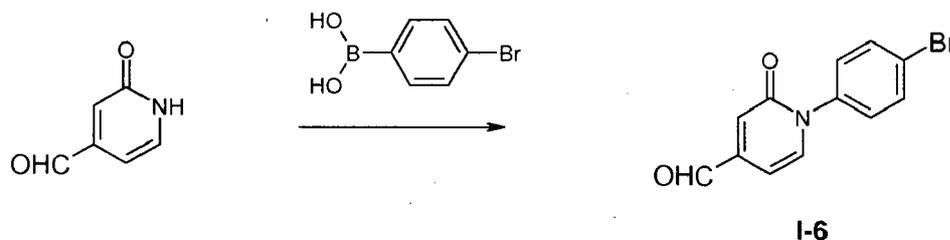
- 35 Se agitó una mezcla de I-1 (534 mg, 0,0015 mol) y POBr₃ (1,72 g, 0,006 mol) en 1,2-DCE (7,5 ml) en un microondas a 150°C durante 20 minutos. Entonces, se añadieron Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada), DCM y MeOH. Se agitó la mezcla de reacción hasta que se obtuvieron mezclas transparentes de la disolución. Entonces, se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/EtOAc; 9/1). Tras esto, se trató el residuo con DIPE, proporcionando 0,375 g del compuesto intermedio I-4 (76%) como un sólido.

A5. Preparación del compuesto intermedio I-5

5

A NaH al 60% (55 mg, 0,00136 mol) en DME (1,5 ml), se le añadió gota a gota alcohol 4-fluorobencílico (0,149 ml, 0,00136 mol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces, se añadió I-4 (225 mg, 0,00068 mol) en DME (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción en un microondas a 120°C durante 10 minutos. Tras esto, se añadieron NH₄Cl (10%) y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/EtOAc 9/1 y 4/1), proporcionando 0,193 g del compuesto intermedio I-5 (76%).

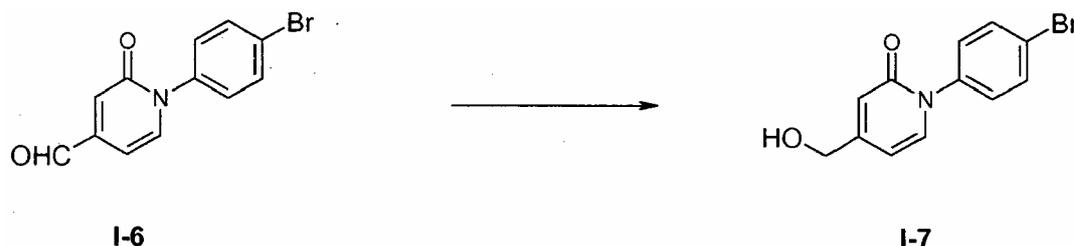
10

A6. Preparación del compuesto intermedio I-6

15

Se agitó una mezcla de 2-hidroxi-4-piridincarboxaldehído (123 mg, 0,001 mol), ácido 4-bromofenilborónico (400 mg, 0,002 mol), Cu(OAc)₂ (18 mg, 0,0001 mol), piridina (162 ml, 0,002 mol), TEMPO (172 mg, 0,0011 mol) y tamices moleculares en DCM (2 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Entonces, se filtraron los sólidos a través de un lecho de Celite y se trató el filtrado con Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyentes: DCM y DCM/EtOAc; 9/1), proporcionando 0,180 g del compuesto intermedio I-6 (65%).

20

A7. Preparación del compuesto intermedio I-7

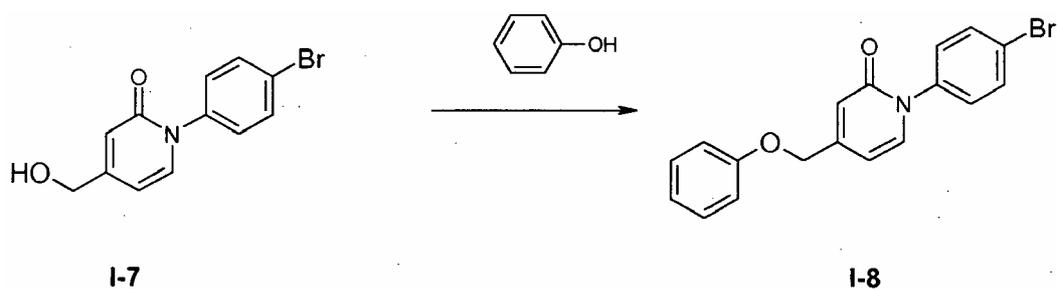
25

A una mezcla del producto intermedio I-6 (180 mg, 0,00065 mol) en metanol (5 ml), se le añadió borohidruro de sodio (30 mg, 0,00078 mol) a 0°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió NH₄Cl (disolución acuosa saturada). Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se precipitó el residuo con DIPE, proporcionando 0,170 g del compuesto intermedio I-7 (93%).

30

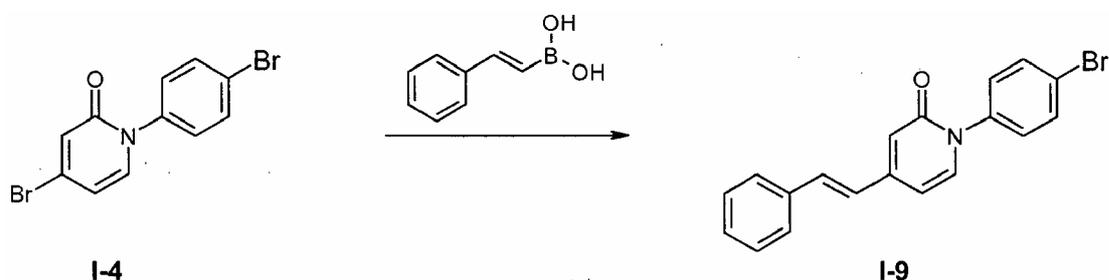
A8. Preparación del compuesto intermedio I-8

35



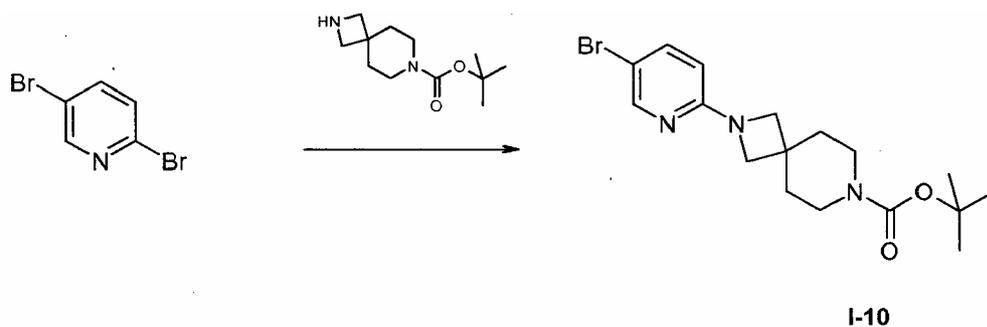
5 Se agitó una mezcla del compuesto I-7 (170 mg, 0,00061 mol), fenol (87 mg, 0,00092 mol), DIAD (181 ml, 0,00092 mol) y trifenilfosfina (241 mg, 0,00092 mol) en THF (2 ml) en un microondas a 100°C durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM y DCM/EtOAc 9/1). Entonces se trató el residuo con DIPE, proporcionando 0,151 g del compuesto intermedio I-8 (70%).

A9. Preparación del compuesto intermedio I-9



10
15 Se agitó una mezcla del compuesto I-4 (150 mg, 0,00045 mol), ácido trans-2-fenilvinilborónico (66 mg, 0,00045 mol) y Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,00023 mol) en dioxano desoxigenado (1 ml) y Na₂CO₃ ac. saturado (1 ml) en un microondas a 150°C durante 10 minutos. Entonces, se añadieron DCM y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/EtOAc; 9/1 y 4/1), proporcionando 0,040 g del compuesto intermedio I-9 (25%).

A10. Preparación del compuesto intermedio I-10



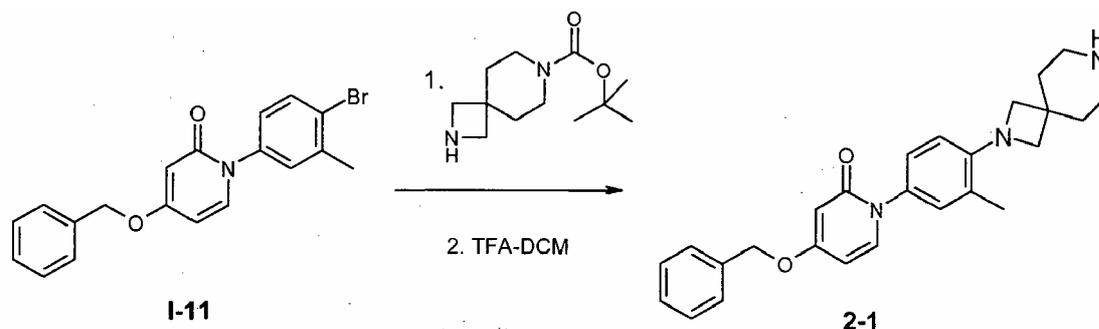
20
25 Se calentó una mezcla de 2,5-dibromopiridina (474 mg, 0,0002 mol), éster 1,1-dimetileílico del ácido 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxílico (CAS: 896464-16-7, 500 mg, 0,00019 mol), DIPEA (2 ml) en acetonitrilo (1 ml) a 175°C bajo irradiación con microondas durante 10 minutos. Entonces se añadieron DCM y Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM y DCM/EtOAc 4:1) para obtener 375 mg del compuesto intermedio I-10 (52%).

A11. Preparación del compuesto intermedio I-11

30

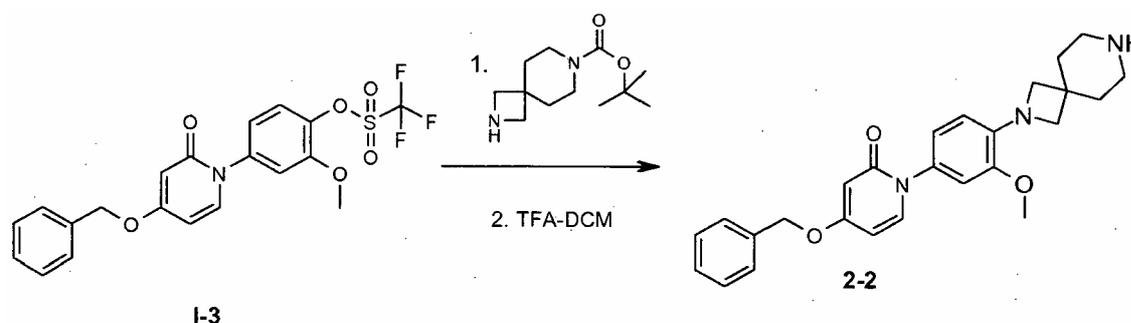
(disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente para obtener 0,433 g del compuesto protegido con BOC. Se disolvió este producto bruto (0,000969 mol) en TFA (2 ml) y DCM (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras este tiempo, se neutralizó la reacción con Na_2CO_3 (disolución acuosa saturada) en condiciones de baño helado. Se extrajo la fase orgánica con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (5 g) y se lavó con etil éter, proporcionando 0,270 g del compuesto 1-11 (67%).

B3. Preparación del compuesto final 2-1



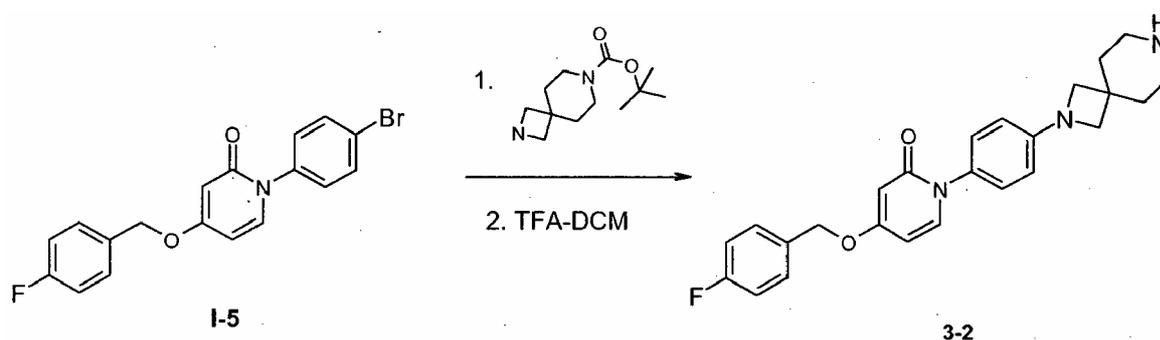
Se agitó una mezcla del compuesto intermedio I-11 (185 mg, 0,0005 mol), éster 1,1-dimetilético del ácido 2,7-diazaespiro[3.5]-nonano-7-carboxílico (CAS: 896464-16-7, 171 mg, 0,00065 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0,00005 mol), BINAP (23 mg, 0,0375 mmol) y $^t\text{BuONa}$ (144 mg, 0,0015 mol) en tolueno (2,5 ml) bajo atmósfera de N_2 y se calentó a 100°C durante 24 horas. Se añadieron exceso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y BINAP mientras se calentaba la reacción durante 24 horas más. Entonces se añadió DCM. Se retiraron los sólidos por filtración a través de Celite y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/EtOAc; 9/1 y DCM/acetona 9/1 y 4/1), proporcionando 0,175 g del compuesto protegido con BOC. Se disolvió este compuesto en TFA (1 ml) y DCM (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió Na_2CO_3 (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5 y DCM/($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$); 95/5). Se trató el residuo con etil éter, proporcionando 0,089 g del compuesto 2-1 (62%).

B4. Preparación del compuesto final 2-2



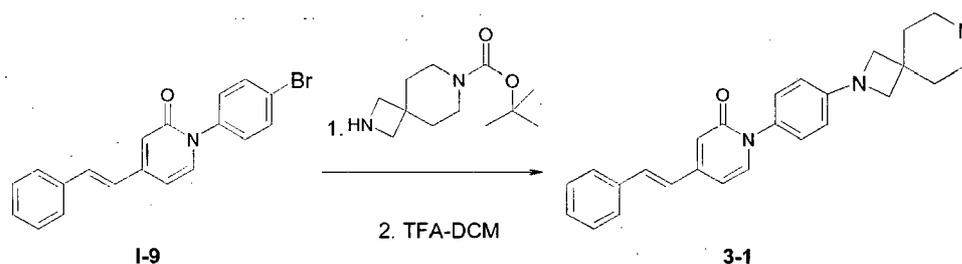
Se agitó una mezcla del compuesto intermedio I-3 (228 mg, 0,0005 mol), éster 1,1-dimetilético del ácido 2,7-diazaespiro[3.5]-nonano-7-carboxílico (CAS: 896464-16-7, 171 mg, 0,00065 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0,00005 mol), Xantphos (58 mg, 0,0001 mol) y Cs_2CO_3 (407 mg, 0,00125 mol) en trifluorotolueno (3,0 ml) bajo atmósfera de N_2 y se calentó a 100°C durante 24 horas. Entonces se añadió DCM. Se retiraron los sólidos por filtración a través de Celite y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/EtOAc; 9/1 y DCM/acetona 9/1 y 4/1), proporcionando 0,130 g del compuesto protegido con BOC. Se disolvió este compuesto en TFA (1 ml) y DCM (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió Na_2CO_3 (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5 y DCM/($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$); 95/5). Se trató el residuo con etil éter, proporcionando 0,0366 g del compuesto 2-2 (35%).

B5. Preparación del compuesto final 3-2



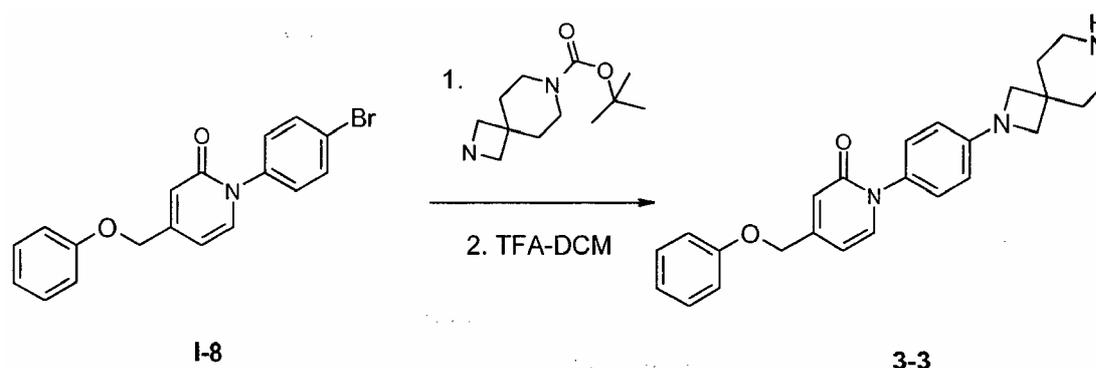
Se calentó una mezcla del compuesto intermedio I-5 (0,190 g, 0,00051 mol), éster 1,1-dimetileílico del ácido 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxílico (CAS: 896464-16-7, 0,177 g, 0,00066 mol), Pd(OAc)₂ (58 mg, 0,00026 mol), BINAP (24 mg, 0,00038 mol) y ^tBuONa (147 mg, 0,00153 mol) en tolueno desoxigenado (4 ml) durante la noche a 100°C. Entonces, se añadió DCM. Se retiró el sólido por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/acetona; 9/1 y 4/1), proporcionando 0,202 g del compuesto protegido con BOC. Se disolvió este compuesto (0,202 g, 0,00039 mol) en TFA (2 ml) y DCM (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM(MeOH) 95/5 y DCM/(CH₃OH/NH₃); 9/1). Tras esto se trató el residuo con DIPE, proporcionando 0,098 g del compuesto 3-2 (60%).

B6. Preparación del compuesto final 3-1



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio I-9 (0,040 g, 0,00011 mol), éster 1,1-dimetileílico del ácido 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxílico (CAS: 896464-16-7, 0,037 g, 0,00014 mol), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,000055 mol), BINAP (5 mg, 0,000083 mol) y ^tBuONa (0,00033 mol) en tolueno (1 ml) bajo atmósfera de N₂ y se calentó durante la noche a 100°C. Entonces, se añadió DCM. Se retiró el sólido por filtración a través de Celite y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y DCM/acetona 9/1), proporcionando 0,050 g de la amina protegida con BOC (91%). Se disolvió este producto en una mezcla de TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH) 95/5 y DCM/(CH₃OH/NH₃); 1/1). Se trató el residuo con DIPE, proporcionando 0,017 g del compuesto 3-1 (43%).

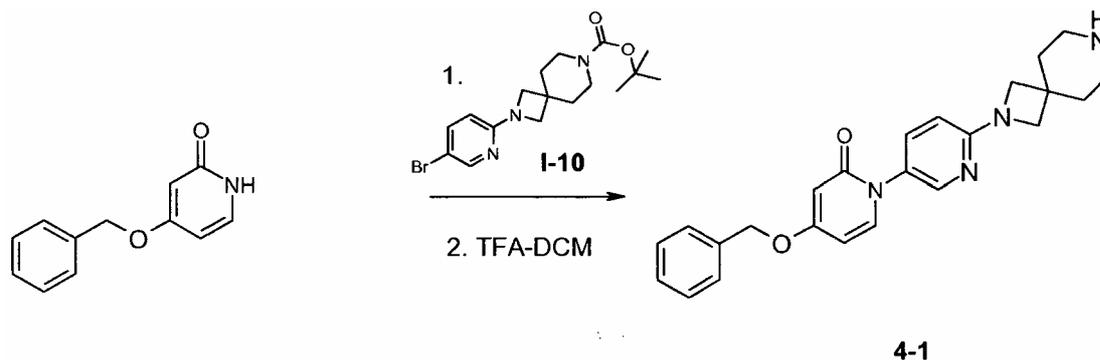
B7. Preparación del compuesto final 3-3



Se calentó una mezcla del compuesto intermedio I-8 (304 mg, 0,00085 mol), éster 1,1-dimetileílico del ácido 2,7-

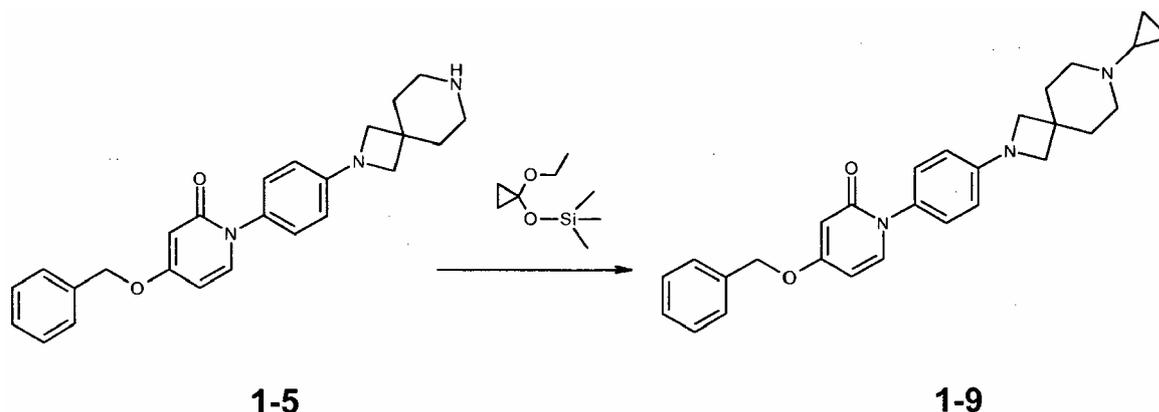
diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxílico (CAS: 896464-16-7, 289 mg, 0,0011 mol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,000043 mol), BINAP (40 mg, 0,000064 mol) y ^tBuONa (245 mg, 0,00255 mol) en tolueno (5 ml) a 100°C durante 24 horas. Entonces se añadió DCM. Se filtró el sólido a través de lecho de Celite. Se evaporó el filtrado, se secó sobre MgSO₄ y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM y DCM/acetona; 9/1), proporcionando 0,430 g de la amina protegida con BOC. Se disolvió este compuesto en TFA (2 ml) y DCM (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con etil éter, proporcionando 0,278 g del compuesto 3-3 (81%).

10 B8. Preparación del compuesto final 4-1



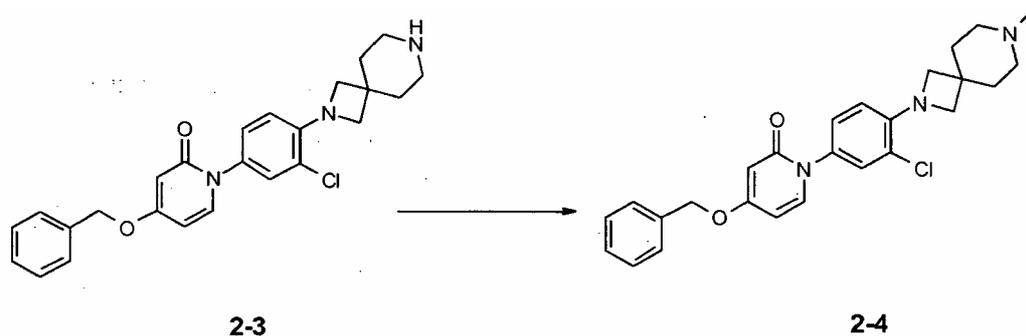
Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2(1H)-piridona (187 mg, 0,93 mmol), compuesto intermedio I-10 (375 mg, 0,93 mmol), yoduro de cobre (177 mg, 0,93 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (0,198 ml, 1,86 mmol), fosfato de potasio (395 mg, 1,86 mmol) en dioxano:DMF 4:1 (4 ml) a 180°C durante 15 min bajo irradiación con microondas. Entonces se añadió DCM. Se retiró el sólido por filtración a través de un lecho de Celite. Se trató el filtrado con una disolución de NH₄OH (al 30%). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar 600 mg del compuesto protegido con BOC. Se disolvió este compuesto en TFA (3 ml) y DCM (6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se añadió Na₂CO₃ (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyentes: DCM/CH₃OH 98/5 y DCM/CH₃OH(NH₃) 9/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con etil éter, proporcionando 0,238 g del compuesto 4-1 (64%).

25 B9. Preparación del compuesto final 1-9



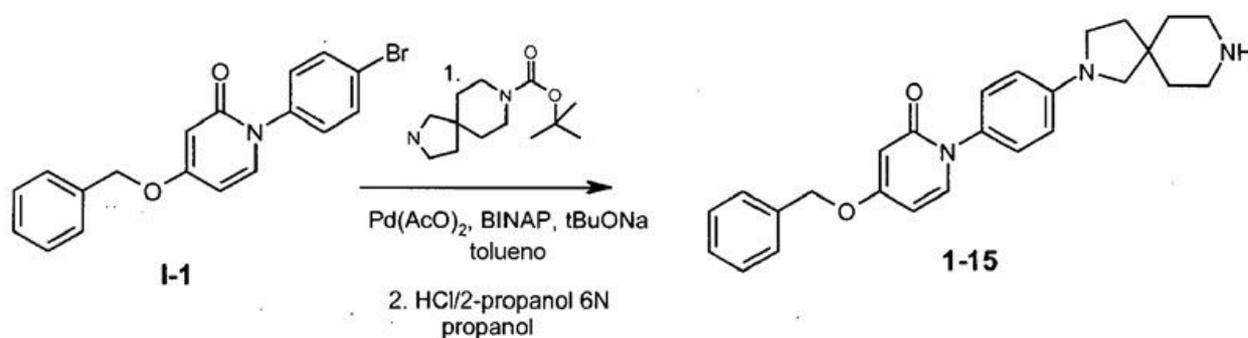
30 Se agitó una mezcla del compuesto 1-5 (0,5 g, 1,25 mmol) y 1-etoxi-1-[(trimetilsilil)oxi]-ciclopropano (0,260 ml, 0,0013 mol) en MeOH (metanol; 6 ml) y ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió cianoborohidruro de sodio (0,113 g, 0,0018 mol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 24 horas. Entonces se añadieron NaHCO₃ (disolución acuosa saturada) y NH₄OH (al 30%). Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5 y DCM/(MeOH/NH₃) 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con etil éter, proporcionando 0,470 g del compuesto 1-9 (86%).

40 B10. Preparación del compuesto final 2-4



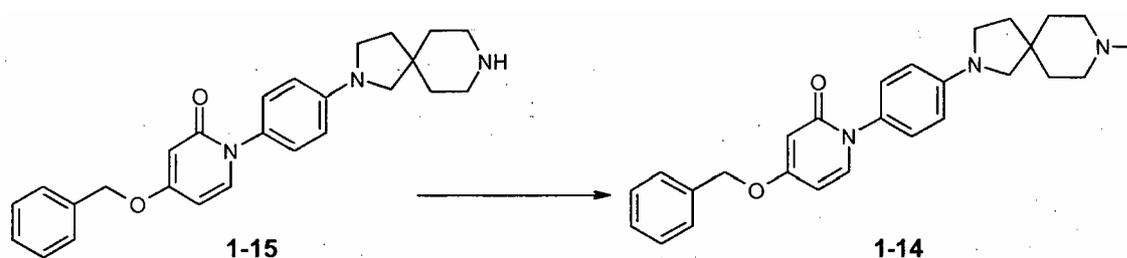
Se realizó una metilación reductora durante la noche a 50°C sobre una mezcla del compuesto 2-3 (2,1 g, 0,005 mol) y para-formaldehído (0,5 g) en metanol (100 ml), con Pt/C al 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,5 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (1 equivalente), se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se cristalizó el residuo en CH₃CN. Rendimiento: 1,6 g del compuesto 2-4 (71%).

B11. Preparación del compuesto final 1-15



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio I-1 (7,80 g, 0,022 mol), éster 1,1-dimetilético del ácido 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxílico (6 g, 0,025 mol), Pd(OAc)₂ (0,25 g, 0,0011 mol), BINAP (1,12 g, 0,0018 mol) y ^tBuONa (2,4 g, 0,025 mol) durante la noche bajo atmósfera de N₂ en un baño de aceite a 100°C. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Dicalite. Se lavó el filtro con tolueno (200 ml). Se evaporó el filtrado y proporcionó 6 g de residuo bruto. También se lavó el filtro con DCM caliente (300 ml). Se evaporó el disolvente, proporcionando 12 g de un sólido blanco. Se cristalizaron los residuos combinados en CH₃CN. Se obtuvieron 8,3 g de un compuesto protegido con BOC (73%). Se suspendió este compuesto protegido con BOC (8,3 g, 0,016 mol) en 2-propanol (200 ml). Entonces se añadió HCl/2-propanol (50 ml; 6 N) y se obtuvo una disolución. Se calentó esta disolución y apareció un precipitado. Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas tras lo cual se enfrió en un baño de hielo. Se retiró el producto por filtración. Rendimiento: 8,0 g del compuesto 1-15 (99%; 2HCl.0,8 H₂O).

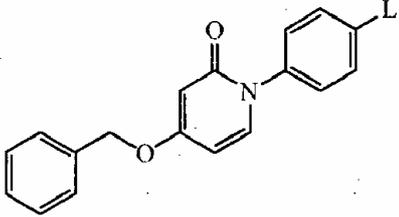
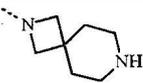
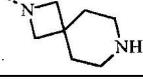
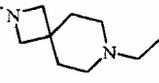
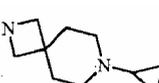
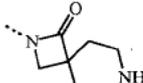
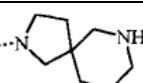
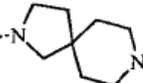
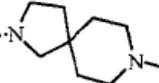
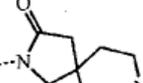
B12. Preparación del compuesto final 1-14



En primer lugar se convirtió el compuesto 1-15 en la base libre (que corresponde al compuesto 1-13) mediante métodos bien conocidos por un experto en la técnica. Entonces se realizó una metilación reductora durante la noche a 50°C sobre una mezcla del compuesto 1-13 (1,5 g, 0,0036 mol) y para-formaldehído (1 g) en metanol (150 ml), con Pt/C al 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1,0 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (1 equivalente), se retiró por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se cristalizó el residuo en CH₃CN. Se retiró el compuesto deseado por filtración. Rendimiento: 1,2 g del compuesto 1-14 (78%).

Las tablas 1 a 4 enumeran los compuestos de fórmula (I), que se preparan según uno de los ejemplos descritos anteriormente.

Tabla 1

			
Comp. n.º	Esquema	--L	Formas de sal
1-5	1A		
1-12	1A		.CF ₃ COOH
1-8	1A		
1-9	1A		
1-11	1A		
1-6	1A		.CF ₃ COOH
1-13	1A		
1-15	1A		.2HCl (y . 0,8H ₂ O)
1-7	1A		.CF ₃ COOH
1-14	1A		
1-10	1A		
1-1	1A		.HCl
1-2	1A		

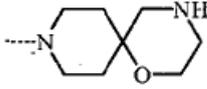
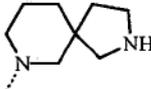
1-3	1A		
1-4	1A		.CF ₃ COOH

Tabla 2

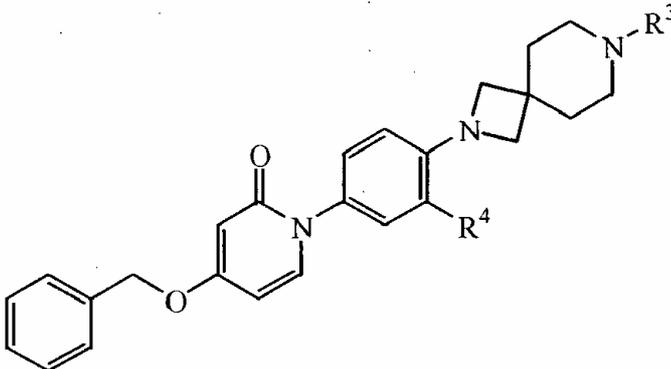
				
Comp. n.º	Esquema	--R ³	--R ⁴	Formas de sal
2-1	2	--H		
2-2	2	--H		
2-3	2	--H		
2-4	2	--CH ₃		

Tabla 3

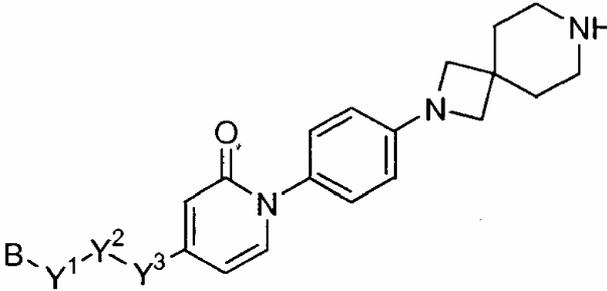
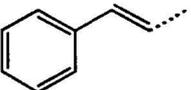
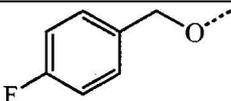
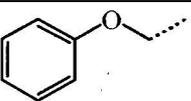
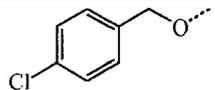
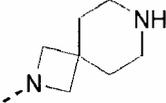
			
Comp. n.º	Ej. n.º	-B-Y ¹ -Y ² -Y ³ --	Formas de sal
3-1	3A		
3-2	3A		
3-3	3B		
3-4	3A		

Tabla 4

Comp. n.º	Esquema	-L	Formas de sal
4-1	1B		

Parte analítica5 Procedimiento general de CL-EM A

Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un aparato HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electrospray. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con el software MassLynx-Openlynx.

15 Procedimiento general de CL-EM B

Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

25 Procedimiento general de CL-EM C

Se llevó a cabo la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

35 Procedimiento de CL-EM 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min, a 40°C. Las condiciones de gradiente usadas son: del 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), el 10% de B (acetonitrilo), el 10% de C (metanol) al 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B a los 7 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a de 7,5 minutos a 9 minutos. Volumen de inyección: 5 µl. Se adquirieron los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) sólo en el modo de ionización positiva mediante barrido desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje de cono era de 20 V. Leucina-encefalina era la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

Procedimiento de CL-EM 2

50 Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18

- (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento de CL-EM 3

- Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento de CL-EM 4

- Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo la UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) de fase inversa en una columna de híbrido de etilsiloxano/sílice unidos por puentes (BEH) C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

- Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima era de 400°C. Los valores son valores pico.

- Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. Se fijó la temperatura final a 300°C. Los valores son valores pico.

- Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos en un aparato FP62 de Mettler. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima era de 300°C. Se leyó el punto de fusión a partir de una pantalla digital.

Se obtuvieron los valores con las incertidumbres experimentales que están asociadas comúnmente con este método analítico.

- Tabla 5: Datos analíticos - tiempo de retención (R_t en minutos), pico de (MH)⁺, procedimiento de CL-EM y puntos de fusión (p.f. se define como punto de fusión).

Comp. n.º	R_t	(MH) ⁺	Procedimiento de CL-EM	p.f. (°C)
1-1	0,95	402	4	
1-2	4,95	430	2	141,5 (DSC823e)
1-3	3,81	432	1	
1-4	1,02	416	4	
1-5	3,25	402	1	203,2 (Mettler FP 62)
1-6	1,02	416	4	
1-7	3,77	416	1	236,3 (DSC822e)
1-8	3,58	430	1	
1-9	5,13	442	1	276,5 (Mettler FP 62)

1-10	2,78	430	1	
1-11	2,99	416	1	
1-12	3,35	402	1	231,0 (DSC822e)
1-13	4,71	416	3	189,4 (DSC823e)
1-14	1,05	430	4	
1-15	1,04	416	4	
2-1	3,49	416	1	164,6 (DSC822e)
2-2	3,29	432	1	
2-3	3,72	436	1	
2-4	1,01	450	4	
3-1	3,65	398	1	
3-2	3,36	420	1	
3-3	3,08	402	1	292,7 (Mettler FP 62)
3-4	4,94	436	2	> 300 (Mettler FP 62)
4-1	2,88	403	1	198,9 (Mettler FP 62)

C. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

5 Se evaluó la interacción de los compuestos de fórmula (I) con receptores MCH-1 en ensayos de movilización transitoria de calcio (Ca^{2+}) *in vitro* en el formato de lector de placa de obtención de imágenes fluorimétricas (FLIPR) (Sullivan *et al.* 1999, *Methods Mol Biol* 114:125-133). En general, se incubó el agonista natural (MCH) con células que expresan el receptor MCH-1, lo que provoca una movilización transitoria de Ca^{2+} dependiente de la concentración desde las reservas internas. Se evalúa la interacción de los compuestos de prueba con el receptor en experimentos de competición. Se añaden diversas concentraciones del compuesto de prueba a la mezcla de incubación que contiene las células que expresan el receptor y una concentración por debajo de la máxima de MCH. 10 El compuesto de prueba en proporción con su potencia antagonista y su concentración inhibe la movilización de Ca^{2+} inducida por MCH.

Ejemplo C.1: Experimento de unión para MCH-1

15 Cultivo celular y preparación de la membrana. Se hicieron crecer células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable el receptor MCH-1 humano en una mezcla 1:1 de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) y medio F12 de HAM que incluye Glutamax™ (Invitrogen), complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% y geneticina 400 µg/ml.

20 Experimento de movilización de Ca^{2+} para el receptor MCH-1. Veinticuatro horas antes del experimento, se siembran células CHO que expresan receptor MCH-1 en 20 µl (5.000 células por pocillo) en placas de microtitulación de fondo transparente, de paredes negras, de 384 pocillos (Costar). En el día del experimento, se añaden 20 µl por pocillo de kit de ensayo de calcio que contiene probenidina 10 mM (Molecular Devices). Se cargan las células durante 90 min a 25 37°C y el 5% de CO_2 en un incubador de cultivo celular. Tras cargar, se añaden 20 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba y se incuban adicionalmente las células durante 20 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Tras 20 min, se añaden 20 µl de una concentración de MCH por debajo de la máxima y se registran cambios en el calcio intracelular directamente en un aparato FLIPR III (Molecular Devices).

30 Análisis de datos y resultados. Se calcularon los datos de los ensayos en presencia de compuesto como porcentaje de respuestas de Ca^{2+} totales medidas en ausencia de compuesto de prueba. Se generaron automáticamente curvas de inhibición, que representan gráficamente el porcentaje de respuestas de Ca^{2+} totales frente al valor logarítmico de la concentración del compuesto de prueba, y se ajustaron curvas de inhibición sigmoideas usando regresión no lineal. Se derivaron los valores de pCI_{50} de compuestos de prueba a partir de curvas individuales.

35 Todos los compuestos según la fórmula (I) produjeron una inhibición de más del 50% (pCI_{50}) a una concentración de prueba que oscila entre 10^{-6} M y 10^{-9} M de una manera dependiente de la concentración.

Para un número seleccionado de compuestos, que cubren la mayoría de las diversas realizaciones de fórmula (I), se facilitan los resultados de los estudios *in vitro* en la tabla 6.

5 Tabla 6. Datos farmacológicos para los compuestos según la invención

Compuesto n.º	pCl ₅₀ de MCH-1
1-12	7,6
1-6	7,6
2-1	7,6
2-3	7,6
3-4	7,6
1-14	7,5
1-4	7,5
1-5	7,5
2-4	7,5
2-2	7,4
3-2	7,4
1-2	7,3
1-11	7,3
1-7	7,2
1-8	7,2
3-1	7,2
4-1	7,2
1-1	7,1
1-10	7,1
1-9	7,0
1-3	6,9
3-3	6,3

Ejemplo C.2: Determinación de la reducción de hERG

10 Se estudiaron los posibles efectos de los compuestos según la invención sobre la corriente de K⁺ de membrana mediada por hERG a nivel de una sola célula usando la configuración de célula completa, de electrodo individual de la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje (Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B. & Sigworth, F.J. (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Archiv.* 391: 85-100).

15 HERG (gen humano relacionado con eter-a-go-go) codifica para un canal de potasio con propiedades biofísicas similares a la corriente de K⁺ rectificadora-retardada (I_{Kr}) de activación rápida en miocitos cardiacos (Snyders, D.J. & Chaudhary, A. (1996). High affinity open channel block by dofetilide of HERG expressed in a human cell line. *Molecular Pharmacology* 49, 949-955 y Smith, P.L., Baukowitz, T. & Yellen, G. (1996). The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. *Nature* 379, 833-836). Esta corriente I_{Kr} contribuye a la corriente de K⁺ responsable de la fase de repolarización del potencial de acción cardiaco. El bloqueo de esta corriente puede prolongar la duración del potencial de acción y provocar el síndrome de intervalo QT prolongado. El desarrollo de la prolongación del intervalo QT puede conducir a la aparición de arritmias ventriculares tales como taquicardia ventricular en entorchado que puede dar como resultado muerte repentina.

25 Se empleó un ensayo de registro electrofisiológico de fijación de voltaje automatizado que utiliza el sistema PatchXpress 7000A (Axon Instruments) para evaluar el efecto de sustancias de prueba sobre la corriente de cola de HERG.

Células: Se usó una línea de células de riñón embrionario humano (HEK293) con una transfección estable de HERG

(Mohammad, S., Zhou, Z., Gong, Q. & January, C.T. (1997). Blockage of the HERG human cardiac K⁺ channel by the gastrointestinal prokinetic agent cisapride. American Journal of Physiology 273, H2534-H2538 y Zhou, Z., Gong, Q., Ye, B., Fan, Z., Makielski, J.C., Robertson, G.A. & January, C.T. (1998). Properties of HERG channels stably expressed in HEK 293 cells studied at physiological temperature. Biophysical Journal 74, 230-241). Se mantuvieron las células de manera continua en cultivo. Antes de su uso se preparó una suspensión de células e inmediatamente antes de la experimentación, se centrifugaron estas células a 1000 rpm durante 1 minuto, se decantó el sobrenadante y se resuspendieron las células en 150 µl de disolución de baño en un tubo Eppendorf de 1,5 ml.

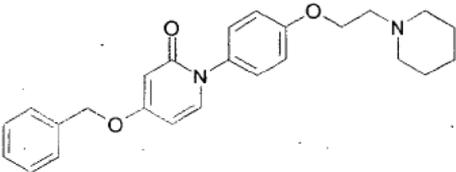
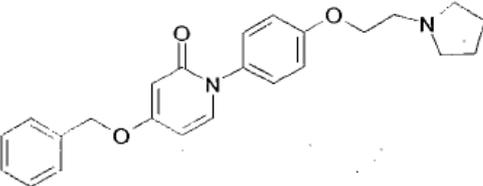
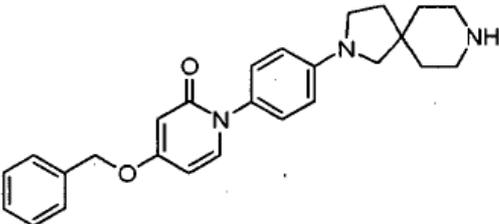
Disoluciones: La disolución de baño contenía NaCl 137 mM, KCl 4 mM, glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1,8 mM y MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 con NaOH). La disolución de la pipeta contenía KCl 130 mM, EGTA 5 mM, HEPES 10 mM, MgATP 5 mM y MgCl₂ 1 mM (pH 7,2 con KOH). Se disolvieron los compuestos de prueba en DMSO para obtener una disolución madre de 10⁻² M a 3 x 10⁻¹ M (concentración de DMSO final: el 0,3, el 0,1 o el 0,03%). El control (=disolución de baño + DMSO) y las disoluciones de prueba (=disolución de baño + DMSO + compuesto de prueba) contenían el 0,3% o el 0,1% de DMSO.

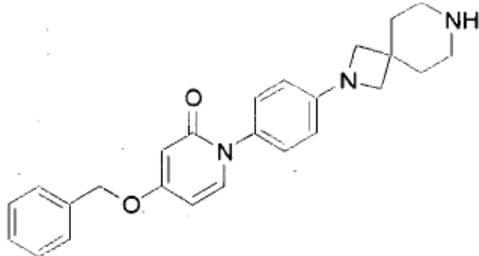
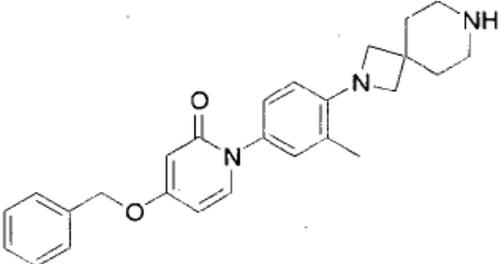
Sistema de registro: Se cebó el sistema PatchXpress con disolución de baño y de pipeta. Se cargó un aparato Sealchip de 16 pocillos (Sealchip16, Aviva Biosciences Corp.) en el sistema y se cebó antes de preparar las células en la suspensión de disolución de baño. Se llenó el tubo Eppendorf con células, se colocó en la posición designada y comenzó el procedimiento con la trituración y dispersión de células en cada cámara de registro (pocillo) del aparato Sealchip. El sistema PatchXpress seguía los principios generales del registro electrofisiológico de fijación de voltaje de célula completa convencional.

Mediciones: Se determinó la corriente de HERG como la corriente de cola máxima a de -50 mV tras una despolarización de 4,8 segundos a +20 mV, empezando desde un potencial de mantenimiento de -80 mV. Cada valor representa la corriente promedio a partir de 4 pulsos de voltaje secuenciales. Para determinar el grado de bloqueo, se comparó la corriente residual con pretratamiento con vehículo. Se midió el efecto del compuesto de prueba sobre la corriente de HERG tras 5 minutos de aplicación del fármaco. Si podía observarse una reducción de más del 5% de la corriente de HERG, se consideraba que la sustancia de prueba bloqueaba (parcialmente) la corriente de HERG.

Experimentos control: Se llevaron a cabo experimentos control de vehículo simultáneos en condiciones idénticas. Se usó astemizol como compuesto de referencia que se sabe que inhibe la corriente mediada por HERG a concentraciones nanomolares.

Tabla 7: Comparación de valores de reducción de hERG.

Compuesto	Estructura	Reducción de hERG (%) a 3 µM
Compuesto de la técnica anterior (Banyu 2005/085200)		38,9%
Compuesto de la técnica anterior (Banyu 2005/085200)		42,6%
Compuesto 1-7		-1,8%

Compuesto 1-12		0,7%
Compuesto 2-1		15,6%

D. EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

5 “Principio activo” (a.i., *active ingredient*) tal como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto final de fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, la forma de N-óxido del mismo, una sal de amonio cuaternario del mismo y profármacos del mismo.

Ejemplo D.1: gotas orales

10 Se disuelven 500 gramos del a.i. en 0,5 l de ácido 2-hidroxi-propanoico y 1,5 l del polietilenglicol a 60-80°C. Tras enfriar hasta 30-40°C se añaden 35 l de polietilenglicol y se agita bien la mezcla. Entonces se añade una disolución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y mientras se agita se añaden 2,5 l de aromatizantes de cacao y polietilenglicol c.s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una disolución de gotas orales que
15 comprende 10 mg/ml de a.i. Se llenan con la disolución resultante envases adecuados.

Ejemplo D.2: disolución oral

20 Se disuelven 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada en ebullición. En 3 l de esta disolución se disuelven en primer lugar 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y tras esto 20 gramos del a.i. Se combina la última disolución con la parte restante de la primera disolución y se añaden a la misma 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de disolución al 70% de sorbitol. Se disuelven 40 gramos de sacarina sódica en 0,5 l de agua y se añaden 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de
25 esencia de grosella. Se combina la última disolución con la primera, se añade agua c.s. hasta un volumen de 20 l proporcionando una disolución oral que comprende 5 mg del principio activo por cucharadita (5 ml). Se llenan con la disolución resultante envases adecuados.

Ejemplo D.3: comprimidos recubiertos con película

30 PREPARACIÓN DEL NÚCLEO DEL COMPRIMIDO

Se mezcla bien una mezcla de 100 gramos del a.i., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón y tras esto se humidifica con una disolución de 5 gramos dodecilsulfato de sodio y 10 gramos polivinilpirrolidona en
35 aproximadamente 200 ml de agua. Se tamiza la mezcla de polvo húmedo, se seca y se tamiza de nuevo. Entonces se le añaden 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla todo bien y se comprime para dar comprimidos, dando 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

40 RECUBRIMIENTO

A una disolución de 10 gramos de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le añade una disolución de 5
45 gramos de etilcelulosa en 150 ml de DCM. Entonces se le añaden 75 ml de DCM y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 gramos de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de DCM. Se añade la última disolución a la primera y entonces se le añaden 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneiza todo. Se recubren los núcleos de los comprimidos con la mezcla

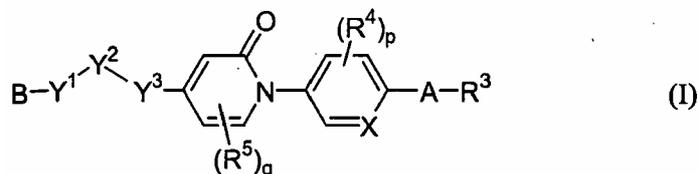
así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo D.4: disolución inyectable

- 5 Se disuelven 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0,5 l de agua en ebullición para inyección. Tras enfriar hasta aproximadamente 50°C se añaden mientras se agita 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del a.i. Se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y se complementa con agua para inyección c.s. para 1 l, dando una disolución que comprende 4 mg/ml de a.i. Se esteriliza la disolución mediante filtración y se llenan envases estériles.

REIVINDICACIONES

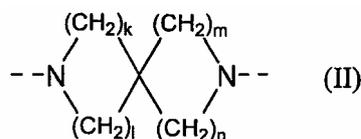
1. Compuesto según la fórmula (I)



5

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que:

10 A es un radical según la fórmula (II)



en la que

15

k, l, m, n son cada uno independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4, con la condición de que (k+l) y (m+n) sean igual a 2, 3, 4 ó 5; en la que uno de los restos -CH₂- puede reemplazarse por O; y en la que cada uno de los restos -CH₂- puede estar sustituido con oxo;

20 X es CH o N;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y alquiloxicarbonilo C₁₋₅;

25 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C₁₋₃ y alquiloxilo C₁₋₃;

p es un número entero, igual a cero, 1, 2 ó 3;

q es un número entero, igual a cero, 1, 2 ó 3;

30

Y¹, Y³ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo, O, NR⁷, S, SO y SO²; en el que R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

35 Y² es un radical hidrocarbonado C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, en el que uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse opcionalmente por un radical seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo;

40 B es un anillo de 6 miembros que contiene cero, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con r sustituyentes R⁶ seleccionados, cada uno independientemente entre sí, del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, alquilo C₁₋₃ y alquiloxilo C₁₋₃; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2; o dos sustituyentes R⁶ pueden combinarse para dar un radical -CH₂CH₂CH₂- u -OCH₂O-;

45 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene el número indicado de átomos de carbono; en el que el radical puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo; y

halo es flúor, cloro, bromo o yodo.

50 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque k, l, m, n son cada uno independientemente entre sí, un número entero igual a 1, 2 ó 3, con la condición de que (k+l) y (m+n) sean igual a 2, 3 ó 4.

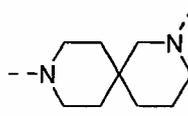
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2)



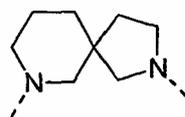
(a-1)



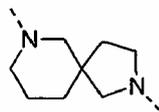
(b-1)



(c-2)

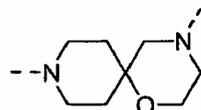


(b-3)



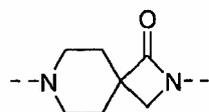
(b-5)

5 4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque A es un radical según la fórmula (cc-2)

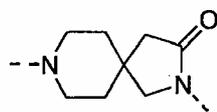


(cc-2)

10 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es un radical según (aa-1) o (bb-1)



(aa-1)



(bb-1)

15 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-5} .

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque X es carbono-H o nitrógeno.

20 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque cada uno de R^4 y R^5 se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3} y alquiloxilo C_{1-3} .

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque p es cero o 1.

25 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque q es cero.

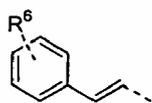
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque Y^1 e Y^3 se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo y O.

30 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque Y^2 se selecciona del grupo de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH=CH-$.

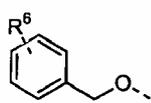
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque B es fenilo.

35 14. Compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque B está sustituido con un sustituyente halo.

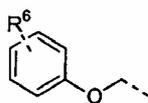
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el resto $B-Y^1-Y^2-Y^3$ se selecciona de los radicales (a1-2), (a1-3) y (a1-5), opcionalmente sustituido con r sustituyentes R^6



(a1-2)



(a1-3)



(a1-5)

16. Compuesto según la reivindicación 1, una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en el que:

5 k, l, m, n son cada uno independientemente entre sí, un número entero igual a 1, 2 ó 3 con la condición de que (k+l) y (m+n) sean igual a 2, 3 ó 4; en la que uno de los restos -CH₂- puede reemplazarse por O; y en la que cada uno de los restos -CH₂- puede estar sustituido con oxo;

10 X es CH o N;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₅;

15 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ y alquiloilo C₁₋₃;

p es un número entero, igual a cero o 1;

q es un número entero, igual a cero;

20 Y¹, Y³ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo u O;

Y² es un radical hidrocarbonado C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado; y

25 B es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente halo R⁶.

17. Compuesto según la reivindicación 1, una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en el que:

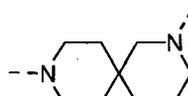
30 A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2),



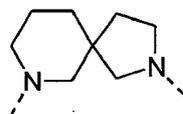
(a-1)



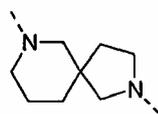
(b-1)



(c-2)



(b-3)



(b-5)

35 X es CH o N;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₅;

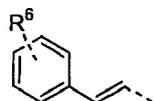
40 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ y alquiloilo C₁₋₃;

p es un número entero, igual a cero o 1;

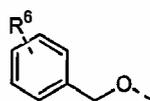
45 q es un número entero, igual a cero;

el resto B-Y¹-Y²-Y³ se selecciona de los radicales (a1-2), (a1-3) y (a1-5), opcionalmente sustituido con r sustituyentes

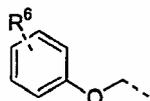
R⁶



(a1-2)



(a1-3)



(a1-5)

5 R⁶ es un sustituyente halo; y en el que r es un número entero, igual a 1 ó 2.

18. Compuesto según la reivindicación 1, una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en el que:

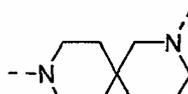
10 A se selecciona del grupo de (a-1), (b-1), (b-3), (b-5) y (c-2),



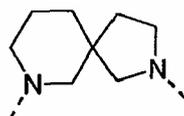
(a-1)



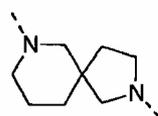
(b-1)



(c-2)



(b-3)



(b-5)

15 X es CH o N;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₅ y alquilo C₁₋₃;

20 R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ y alquiloxilo C₁₋₃;

p es un número entero, igual a cero o 1;

25 q es un número entero, igual a cero;

Y¹, Y³ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace sencillo u O;

30 Y² es un radical hidrocarbonado C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado; y

B es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente halo R⁶.

19. Compuesto según la reivindicación 1, una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en el que:

35 A se selecciona del grupo de (a-1) o (b-1);



(a-1)



(b-1)

40 X es CH;

R³ es un metilo;

R⁴, R⁵ se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno o halo;

p es un número entero, igual a cero o 1;

5 q es un número entero, igual a cero;

Y¹ es un enlace sencillo;

Y³ es O;

10 Y² es un CH₂; y

B es fenilo.

15 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso como medicamento.

21. Composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

20 22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, caracterizada porque está en una forma adecuada para administrarse por vía oral.

25 23. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 22, caracterizada porque comprende además uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

30 24. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizado porque comprende además uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes.

25. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

35 26. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 23, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

40 27. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 24, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes.

45 28. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo del receptor de MCH, en particular el antagonismo del receptor MCH-1 es de uso terapéutico.

50 29. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño; obesidad; diabetes; trastornos sexuales y trastornos neurológicos.

55 30. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en combinación con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño.

60 31. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en combinación con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de obesidad.

65 32. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo del receptor de MCH, en particular el antagonismo del receptor MCH-1

es de uso terapéutico.

- 5 33. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño; obesidad; diabetes; trastornos sexuales y trastornos neurológicos.