(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 507 089**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/51	(2006.01)	***A61K 31/381***	(2006.01)
C07C 235/12	(2006.01)	***A61K 31/4406***	(2006.01)
C07C 235/20	(2006.01)	***A61P 9/12***	(2006.01)
C07C 237/12	(2006.01)	***A61P 3/06***	(2006.01)
C07C 275/16	(2006.01)	***A61P 3/08***	(2006.01)
C07D 213/55	(2006.01)		
C07D 277/30	(2006.01)		
C07D 333/24	(2006.01)		
A61K 31/197	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2009** **E 09738022 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2268606**

(54) Título: **Derivados del ácido 4-dimetilaminobutírico**

(30) Prioridad:

29.04.2008 EP 08155323

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2014

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

ANDJELKOVIC, MIRJANA;
CECCARELLI, SIMONA M.;
CHOMIENNE, ODILE;
KAPLAN, GERALD LEWIS;
MATTEI, PATRIZIO y
TILLEY, JEFFERSON WRIGHT

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 507 089 T3

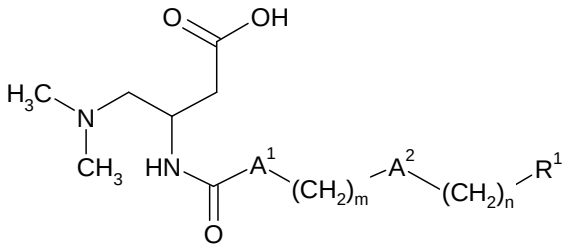
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 del ácido 4-dimetilaminobutírico

Esta invención se refiere a nuevos derivados del ácido 4-dimetilaminobutírico, a un proceso para la obtención de estos compuestos, a preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos.

De modo más específico, la invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

,

en la que

A^1 es NH o un enlace,

A^2 se elige entre el grupo formado por un enlace, O, $O(CH_2)_2O$, y CF_2,

m es un número elegido entre 6, 7, 8, 9, 10 y 11,

n es un número elegido entre 0, 1, 2 y 3,

R^1 es arilo elegido entre fenilo y naftilo, dicho arilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo o es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos entre alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) en el plasma provocan una resistencia periférica y hepática a la insulina, aguda y de larga duración. Los niveles elevados de FFA en el plasma y la oxidación elevada de los FFA se asocian con la diabetes de tipo 2. La hiperglucemia después del ayuno nocturno es una característica y un criterio de diagnóstico importante de la diabetes y la excesiva gluconeogénesis es la causa principal de la hiperglucemia de postabsorción en los pacientes diabéticos. Los niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) conducen a un aumento de la oxidación ß de los mitocondrios del hígado, que se traduce en concentraciones más elevadas de acetil-CoA. Esto proporciona una mayor energía (ATP) y una menor fuerza (NADH) para la gluconeogénesis. Los niveles elevados de acetil-CoA estimulan además la gluconeogénesis mediante la activación alostérica de la piruvato-carboxilasa. De este modo, la reducción de la excesiva oxidación ß del hígado, que es crucial para realizar una gluconeogénesis eficaz, podría conducir a la reducción de la hiperglucemia en ayunas de los pacientes diabéticos. La oxidación en los mitocondrios de los FFA de cadena larga requiere la intervención de dos palmitoiltransferasas dependientes de carnitina (CPT), unidas a la membrana. La CPT1, la enzima de la membrana exterior de los mitocondrios, cataliza la formación de acilcarnitinas de cadena larga. Las isoformas hepática (L-CPT1) y muscular (M-CPT1) están codificadas por dos genes distintos e inhiben a la malonil-CoA. El dominio del extremo N de la L-CPT1 confiere una baja sensibilidad a la malonil-CoA. La CPT2, la enzima de la membrana interior de los mitocondrios, reconvierte a las acilcarnitinas de cadena larga en ésteres acil-CoA de cadena larga. Los acil-CoA de cadena larga se oxidan seguidamente en posición ß para formar la acetil-CoA, que activa la piruvato-carboxilasa y la gluconeogénesis. Según el mecanismo de acción recién descrito, las sustancias farmacéuticamente activas que inhiben el transporte de los FFA de cadena larga a pesar de la inhibición de las CPT, reducen la oxidación ß del hígado y, por tanto, inhiben la gluconeogénesis y contrarrestan la hiperglucemia.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad de la carnitina-palmitoil-transferasa (CPT), en particular/con preferencia la actividad de la CPT2. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes farmacéuticamente activos, que son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades, que se modulan con inhibidores de las CPT, en particular/con preferencia inhibidores de la CPT2, en especial enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen, p.ej. la diabetes y las patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (también llamada diabetes de tipo II), la obesidad, la hipertensión, el síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la enfermedad del hígado graso, la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo y el fallo renal.

Compuestos que tienen actividad inhibidora de la CPT se describen en WO 99/59957. En Giannessi et al, J. Med. Chem 2003, Vol. 46(2), 303-309 se informa del descubrimiento de derivados de carbamoil aminocarnitina de cadena larga como inhibidores de la CPT1. En la WO 2006/092204 se describen derivados del ácido aminobutanoico que

son inhibidores de la CPT. En la WO 2008/015081 se describen derivados de 4-trimetilamonio-3-aminobutirato y 4-trimetilfosfonio-3-aminobutirato como inhibidores de la CPT.

Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos ya conocidos de la técnica por el hecho de que inhiben en particular o con preferencia la actividad de la CPT2. Se espera, por tanto, que tengan un mayor potencial terapéutico que los compuestos ya conocidos de la técnica.

A menos que se indique otra cosa se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos que se emplean para describir la presente invención.

En esta descripción se emplea el término inferior para indicar un grupo que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. El término “alquilo C_{1-10}” indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a diez átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo y similares. Los restos alquilo C1-7 que se describen a continuación son también restos alquilo preferidos.

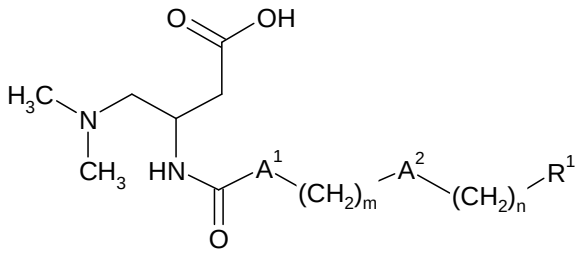
El término “alquilo inferior” o “alquilo C_1-C_7”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término “halógeno-alquilo inferior” o “halógeno-alquilo C_1-C_7” indica restos alquilo C_{1-7} recién definidos, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos halógeno-alquilo inferior preferidos están el trifluormetilo, difluormetilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluormetilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluormetilo.

El término “alcoxi” o “alcoxi inferior” indica un grupo R’-O-, en el que R’ es alquilo C_{1-7} y el término “alquilo C_{1-7}” tiene el significado definido previamente. Los ejemplos de restos alcoxi inferior son entre otros el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi y etoxi y con preferencia especial el metoxi.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales con bases. Los ejemplos de tales sales son las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p. ej. la sal de Na, K, Ca o de trimetilamonio. Los compuestos de la fórmula I pueden formar también sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca a todas estas sales.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

,

en la que

A^1 es NH o un enlace,

A^2 se elige entre el grupo formado por un enlace, O, $O(CH_2)_2O$, y CF_2,

m es un número elegido entre 6, 7, 8, 9, 10 y 11,

n es un número elegido entre 0, 1, 2 y 3,

R^1 es arilo elegido entre fenilo y naftilo, dicho arilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo o

es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos entre alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I son preferidos a título individual y sus sales farmacéuticamente aceptables son preferidas a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que A^1 es un enlace.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que A^2 se elige entre el grupo formado por un enlace, O, $O(CH_2)_2O$.

Un grupo de compuestos más preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que A^2 es O u $O(CH_2)_2O$, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en los que A^2 es O (oxígeno).

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que A^2 es un enlace.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que m es un número elegido entre 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que n es un número elegido entre 0, 1, 2 y 3, siendo más preferidos aquellos compuestos, en los que n es un número elegido entre 0 y 1 y siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que n es 1.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que la suma de m y n es un número elegido entre 8, 9 y 10.

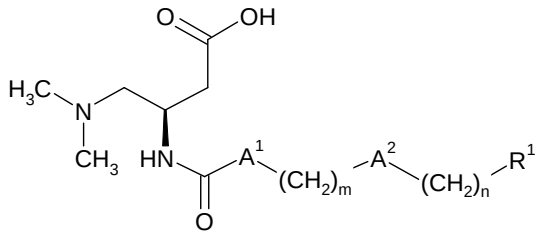
Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) según la invención es el formado por aquellos, en los que R^1 es arilo elegido entre fenilo y naftilo, dicho arilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I según la invención, aquellos en los que R^1 es fenilo sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo. Son más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es fenilo sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo, con la condición de que por lo menos uno de los sustituyentes sea halógeno o halógeno-alquilo C_{1-7}. Con preferencia especial, R^1 es fenilo sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre halógeno y halógeno-alquilo C_{1-7}.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I según la presente invención es el formado por aquellos, en los que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos entre alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la invención, aquellos en los que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo.

Además son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la configuración (R), es decir, los compuestos que tienen la fórmula



I-A

.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son los elegidos entre el grupo formado por:
el ácido (R)-3-[8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(2,5-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(2,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2,3,4-trifluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-pentafluorfenilmetoxi-octanoilamino)-butírico,

el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(naftalen-1-ilmetoxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(2,3-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-(8-benciloxi-octanoilamino)-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(2,3-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(2,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(bifenil-4-iloxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-trifluormetil-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-metoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenoxi-undecanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenoxi-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico,
el ácido (S)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,5-dimetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,6-dimetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-metoxi-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-naftalen-1-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-trifluormetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(3-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-decanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiazol-5-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(6-fenil-hexanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(7-fenil-heptanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-fenil-octanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenil-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-piridin-3-il-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenil-undecanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(12-fenil-dodecanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[6-(3-fenil-propoxi)-hexanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fenil-propoxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-(10-benciloxi-decanoilamino)-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-(9-bencenosulfonil-nonanoilamino)-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-{7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoilamino}-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-{3-[6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexil]-ureido}-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[3-(9-fenil-nonil)-ureido]-butírico,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I elegidos entre el grupo formado por:
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico,

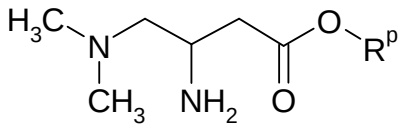
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-naftalen-1-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-trifluormetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-decanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoilamino]-butírico,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Es especialmente preferido un compuesto de la fórmula I, a saber: el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoil-amino)-butírico.

Se apreciará que los compuestos de general fórmula I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para generar derivados que con capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en el compuesto original.

La invención se refiere también a un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I definida antes, dicho proceso consiste en:

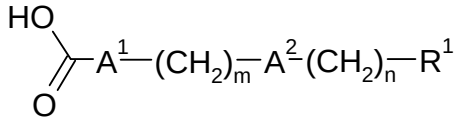
a) condensar una amina de la fórmula



II

,

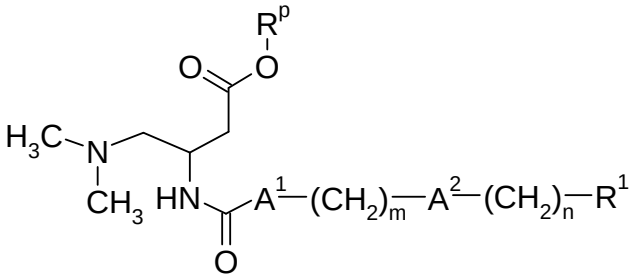
en la que R^p es metilo, etilo o bencilo, con un ácido carboxílico de la fórmula



III

,

en la que A^1 es un enlace y A^2, m, n y R^1 tienen los significados definidos anteriormente,
en presencia de una base y un agente de condensación para obtener un compuesto de la fórmula

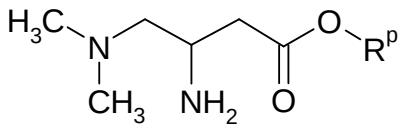


IV

,

y transformar el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I, en la que A^1 es un enlace, por hidrólisis de éster o por hidrogenación o

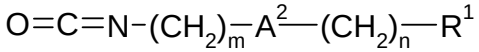
b) condensar la amina de la fórmula



II

,

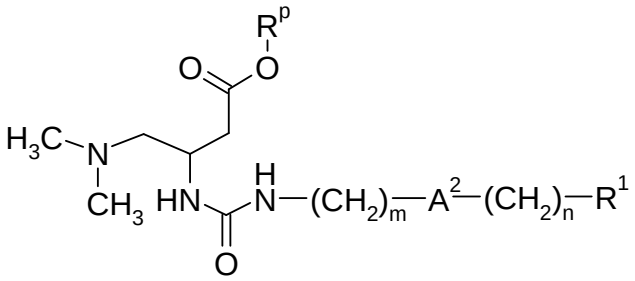
en la que R^p es metilo, etilo o bencilo, con un isocianato de la fórmula



V

,

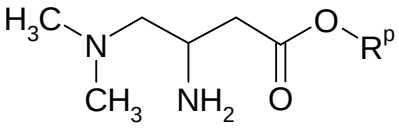
en la que A^2, m, n y R^1 tienen los significados definidos anteriormente,
en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula



VI

y transformar el compuesto de la fórmula VI en un compuesto de la fórmula I, en la que A^1 es NH, por hidrólisis del éster o por hidrogenación, o

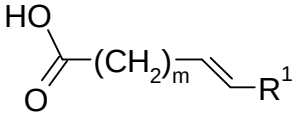
c) condensar la amina de la fórmula



II

,

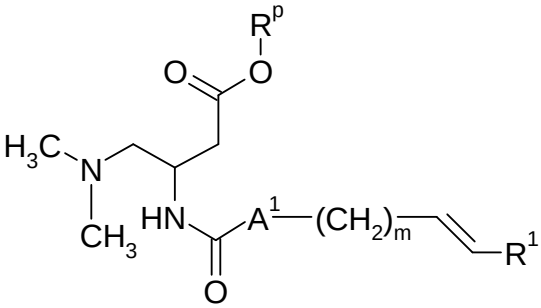
en la que R^p es bencilo, con un ácido carboxílico de la fórmula



VII

,

en la que m y R^1 tienen los significados definidos anteriormente,
en presencia de una base y un agente de condensación para obtener un compuesto de la fórmula

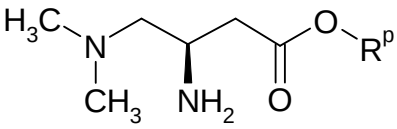


VIII

y transformar el compuesto de la fórmula VIII en un compuesto de la fórmula I, en la que A^2 es un enlace y n es el número 2 por hidrogenación.

La hidrólisis de un éster significa la hidrólisis catalizada con una base, en la que se emplean reactivos del tipo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, en disolventes del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃. La hidrogenación se efectúa normalmente con una presión de hidrógeno de 1 a 10 bares, utilizando un catalizador idóneo, por ejemplo paladio sobre carbón activo, en un disolvente del tipo metanol o etanol, a una temperatura entre 0℃ y 50℃, pero la hidrogenación puede significa además la reducción de un doble enlace empleando trietilsilano y ácido trifluoracético en un disolvente inerte del tipo tolueno o diclorometano y posterior hidrólisis del éster del modo descrito anteriormente.

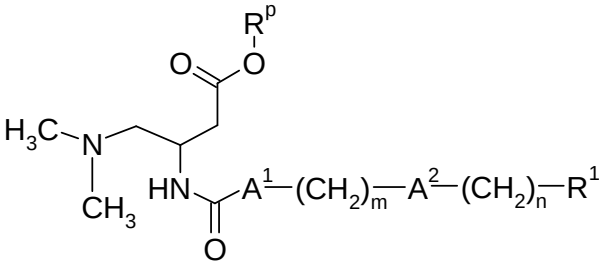
Dado que son preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la configuración (R), en los procesos de la presente invención se empleará con preferencia el 3-amino-4-dimetilaminobutirato de la fórmula



II-A

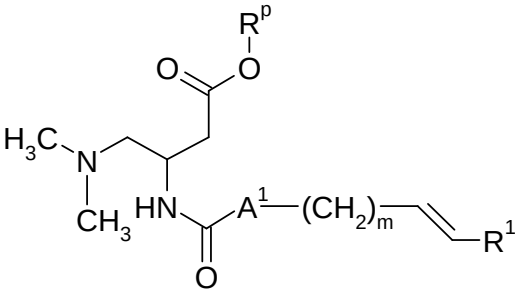
La presente invención se refiere además a compuestos de la fórmula I ya definida anteriormente, cuando se obtienen por el procedimiento recién descrito.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I se sintetizan a partir de los ésteres correspondientes 1 (R^p = metilo, etilo, bencilo), aplicando métodos ya conocidos de la técnica. Son especialmente preferidos los compuestos 1, en los que R^p = bencilo, que pueden convertirse en los compuestos 1 por hidrogenación con una presión de hidrógeno de 1-10 bares, empleando un catalizador adecuado, p.ej., paladio sobre carbón activo, en un disolvente del tipo metanol o etanol, entre 0 y 50℃. Como alt ernativa, los ésteres 1 pueden transformarse en compuestos de la fórmula I mediante una hidrólisis catalizada por base, empleando reactivos del tipo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, en disolventes del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃.



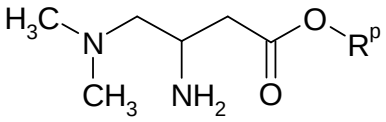
1

Como alternativa, se pueden sintetizar también los compuestos de la fórmula I, en la que A^2 es un enlace y n es el número 2, a partir del éster 2 (en el caso de que R^p sea bencilo) por hidrogenación del modo descrito anteriormente, con lo cual se reduce también el doble enlace eventualmente adyacente a R^1 como resultado del método sintético aplicado (ver más abajo). En el caso, en el que R^p sea metilo, etilo o bencilo, la transformación del compuesto 2 en un compuesto de la fórmula I puede realizarse también en dos pasos, del modo siguiente: en el primer paso se reduce el doble enlace mencionado con trietilsilano y ácido trifluoracético, en un disolvente inerte del tipo tolueno o diclorometano. En el segundo paso se hidroliza el grupo éster empleando reactivos tales como el hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, en disolventes del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 1 00℃.



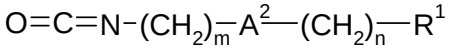
2

Los compuestos de la fórmula 1, en la que A^1 es NH, pueden sintetizarse a partir del 3-amino-4-dimetilaminobutirato 3



3

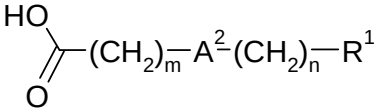
y el isocianato 4



4

La reacción se lleva a cabo con preferencia en un disolvente aprótico, por ej. diclorometano o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base, p.ej., trietilamina o 4-metilmorfolina.

Los compuestos de la fórmula 1, en la que A^1 es un enlace se sintetizan a partir del 3-amino-4-dimetilaminobutirato 3 y del ácido carboxílico 5.



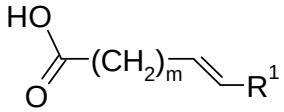
5

Esto puede llevarse a cabo en condiciones que los expertos ya conocen. Estas reacciones pueden realizarse de modo conveniente por ejemplo mezclando el ácido carboxílico 5 con la amina 3 en disolventes apróticos, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 60℃, en presen cia o ausencia de una base por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y un agente de condensación. Los agentes de condensación apropiados pueden ser por ejemplo el tetrafluorborato de O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), el hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorfosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorfosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio u otros agentes que los expertos conocen perfectamente.

Como alternativa, estas reacciones pueden realizarse en dos pasos que consisten en primer lugar en la formación del derivado haluro de acilo del compuesto 5 y en segundo lugar en la reacción de condensación con la amina 3 en presencia de una base. Los reactivos típicos empleados para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, el pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo y la reacción se realiza en general en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico, por ej. diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar por ejemplo con una amina 3 en un disolvente aprótico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases son trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, N,N-diisopropiletil-amina o dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas.

Como alternativa, estas reacciones pueden realizarse en dos pasos que consisten en primer lugar en la formación de un derivado anhídrido mixto del compuesto 5, obtenido por reacción con un reactivo del tipo cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo o anhídrido acético y posterior reacción con la amina 3 del modo descrito anteriormente.

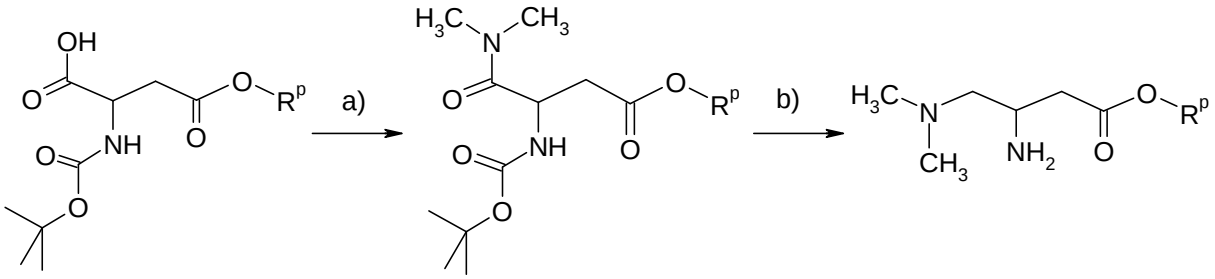
Los compuestos de la fórmula 2 se sintetizan a partir del 3-amino-4-dimetilaminobutirato 3 y del ácido carboxílico 6, de modo similar al descrito para el compuesto 1.



6

La síntesis del 3-amino-4-dimetilaminobutirato 3 se ilustra en el esquema 1 y parte del monoéster del ácido aspártico 7 protegido sobre N (producto comercial). R^p es metilo, etilo o bencilo, siendo especialmente preferido el bencilo.

Esquema 1



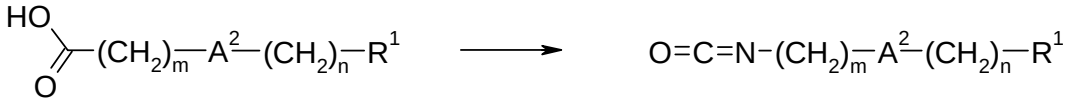
7 **8** **3**

En el paso a del esquema 1 se hace reaccionar el ácido carboxílico 7 con dimetilamina para obtener el derivado N,N-dimetilamida 8, empleando los reactivos y métodos descritos para la reacción del ácido carboxílico 5 con la amina 3. En el paso b del esquema 1 se convierte la N,N-dimetilamida 8 en el derivado dimetilamina 3 por reducción y posterior eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo. Los reactivos preferidos para la reducción son un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente aprótico, por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura entre –20℃ y 80℃. La eliminación del grupo tert-butox icarbonilo se realiza en medio ácido, empleando ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en disolventes del tipo etanol, metanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 20℃.

El isocianato 4 se sintetiza a partir del ácido carboxílico 5 del modo que se representa en el esquema 2. Esta conversión se lleva a cabo por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej., el reordenamiento de Curtius. Un procedimiento típico se inicia con la transformación del compuesto 5 en su derivado haluro de acilo. Los reactivos típicos que se emplean para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de cianurilo, y la reacción se lleva a cabo

en general en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico del tipo diclorometano o tolueno. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o 4-metilmorfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar por ejemplo con azida sódica, obteniéndose el derivado acil-azida del compuesto 5, que no se aísla, sino que se calienta a >60℃, con lo cual se reordena formando el isocianato 4 por eliminación de nitrógeno gaseoso.

Esquema 2



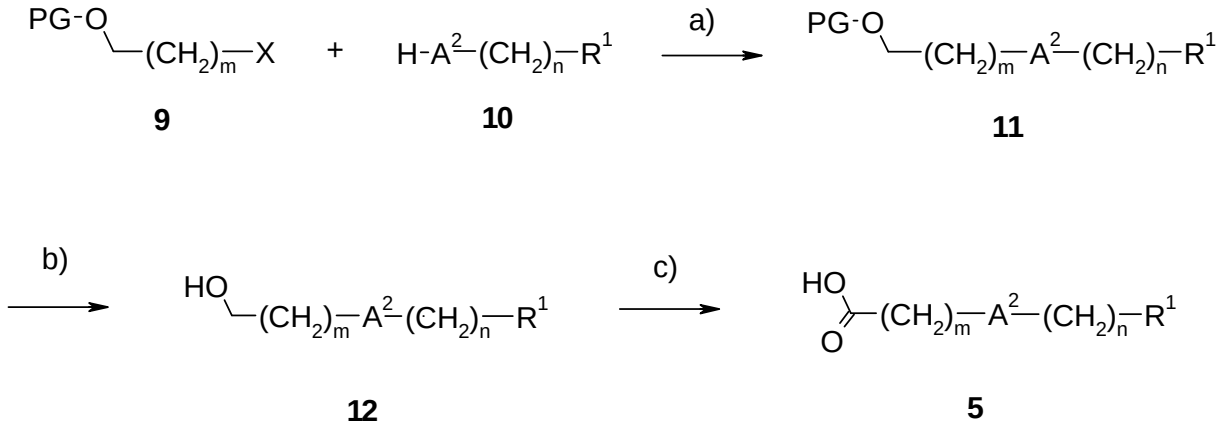
5 **4**

Como alternativa, la conversión del compuesto 5 en el 4 puede realizarse en un solo paso, empleando difenilfosforil-azida como fuente de azida, opcionalmente en presencia de una base, p.ej. trietilamina, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 110℃, con preferencia en tolueno.

Los ácidos carboxílicos 5 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo representado en los esquemas de 3 a 10.

Si R^1 tiene el significado definido antes, A^2 es O, $O(CH_2)_2O$, S o SO_2, entonces los ácidos carboxílicos 5 pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 3, en el que X es un grupo saliente, por ejemplo bromo, yodo o metanosulfoniloxi y PG es un grupo protector opcional, p.ej., tetrahidropiran-2-ilo.

Esquema 3



9 **10** **11** **12** **5**

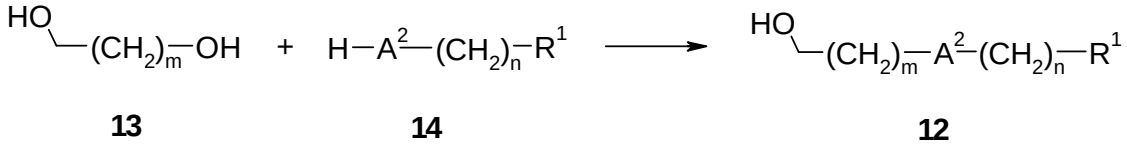
En el paso a del esquema 3 se alquila el compuesto 10 con un alcohol 9 opcionalmente protegido con halógeno en posición ω o con sulfoniloxi en posición ω, obteniéndose el compuesto 11. La reacción se lleva a cabo en un disolvente del tipo etanol, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, p.ej., carbonato potásico, hidróxido sódico, tert-butilato potásico o hidruro sódico, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃.

En un paso opcional b (es decir, en el caso, en el que PG ≠ H) se elimina el grupo protector del compuesto 11, obteniéndose el alcohol 12. En el caso en el que PG = tetrahidropiran-2-ilo, esta reacción se lleva a cabo empleando un catalizador ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido tolueno-4-sulfónico o tolueno-4-sulfonato de piridinio, en un disolvente del tipo agua, metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃.

En el paso c del esquema 3 se oxida el alcohol 12 para formar el ácido carboxílico 5. Los reactivos y condiciones típicos que se emplean para la oxidación del alcohol 12 incluyen el dicromato de piridinio, óxido de cromo (VI) o permanganato potásico. Esta oxidación del compuesto 12 al 5 es posible también para los alcoholes 12, en los que A^2 sea un enlace.

Como alternativa, el alcohol 12 puede sintetizarse del modo representado en el esquema 4. A^2 es oxígeno, azufre o SO_2, R^1, m y n tienen los significados definidos anteriormente. En este método se hacen reaccionar el diol 13 y el compuesto 14 en condiciones de Mitsunobu empleando una fosfina, p.ej. la trifenilfosfina, y un diéster de ácido azodicarboxílico, p.ej., azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 50℃, obteniéndose el compuesto 12.

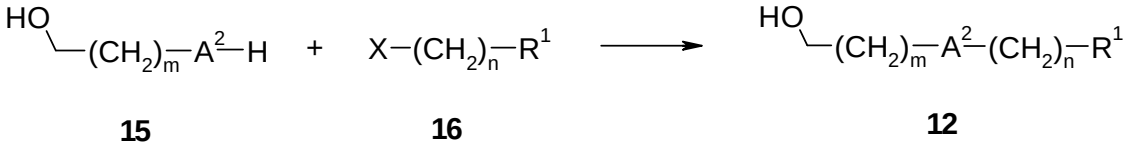
Esquema 4



13 **14** **12**

Como alternativa, el alcohol 12 puede sintetizarse del modo representado en el esquema 5. En este caso A^2 es O, S o SO_2, R^1, m y n tienen los significados definidos anteriormente y X es un grupo saliente por ejemplo bromo, yodo o metanosulfoniloxi. De este modo se alquila el compuesto 15 con el haluro o sulfonato 16. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente del tipo etanol, acetonitrilo, o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, p.ej., carbonato potásico, hidróxido sódico, tert-butilato potásico o hidruro sódico, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃.

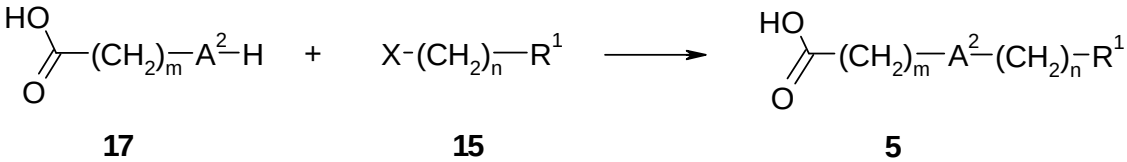
Esquema 5



15 **16** **12**

El ácido 5 puede sintetizarse también del modo representado en el esquema 6. En este caso A^2 es O, S o SO_2, R^1, m y n tienen los significados definidos anteriormente, X es un grupo saliente por ejemplo bromo, yodo o metanosulfoniloxi. Se efectúa la alquilación del ácido carboxílico 17 con un haluro o un sulfonato 16 de manera similar a la descrita para el compuesto 16 con 17 (esquema 5).

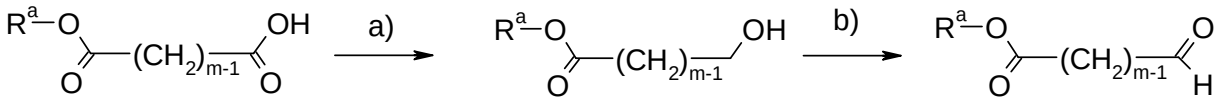
Esquema 6



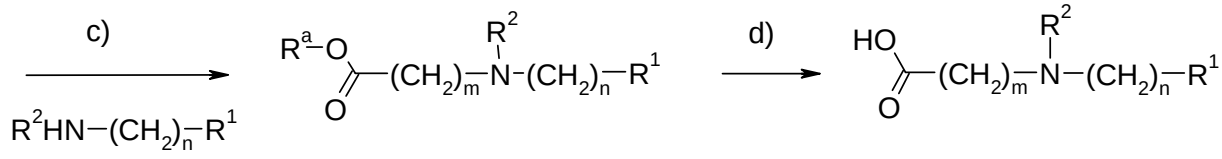
17 **15** **5**

El ácido 5, en el que A^2 es $N(R^2)$, se representa en el compuesto de la fórmula 18. El compuesto de la fórmula 18 puede sintetizarse del modo representado en el esquema 7. R^1, R^2, m y n tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema 7



19 **20** **21**



22 **23** **18**

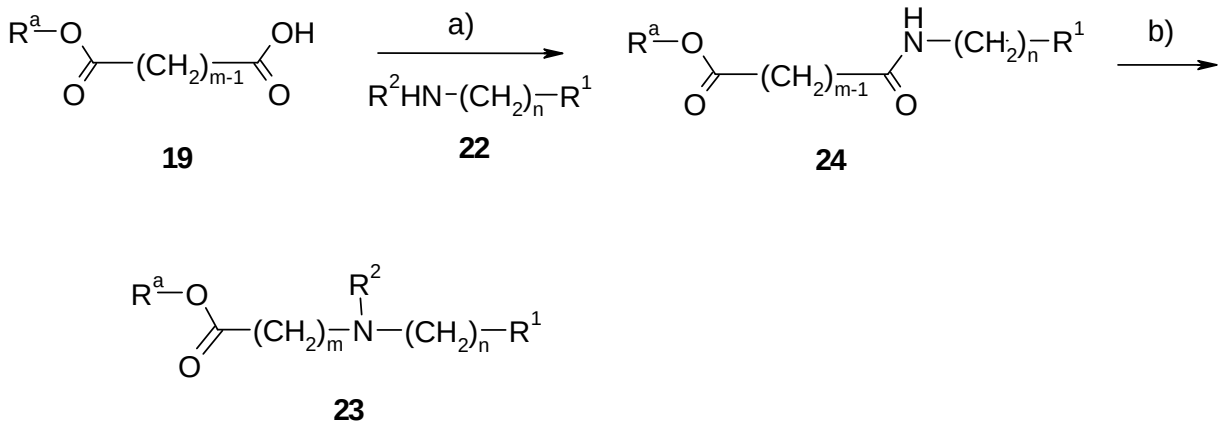
En el paso a del esquema 7 se reduce el monoéster del ácido dicarboxílico 19 al ω–hidroxiéster 20, empleando reactivos ya conocidos de la técnica, p.ej., un complejo de borano-tetrahidrofurano, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 50℃.

En el paso b del esquema 7 se oxida el grupo hidroxi del compuesto 20 a un grupo formilo, obteniéndose el compuesto 21. Los reactivos idóneos son p.ej. el hipoclorito sódico, en presencia de bromuro potásico, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo y el hidrogenocarbonato sódico, en una mezcla bifásica de agua y diclorometano, en torno a 0℃. Como alternativa pueden emplearse reac tivos basados en sulfóxido de dimetilo, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo – cloruro de oxalilo, o sulfóxido de dimetilo – anhídrido trifluoracético, en un disolvente del tipo diclorometano, a una temperatura C1-7 a 0℃, por ej emplo a –78℃.

En el paso c del esquema 7 se hace reaccionar el aldehído 21 con la amina 22 en presencia de un agente reductor para obtener el aminoéster 23. Los reactivos típicos que se emplean son el borhidruro sódico (opcionalmente en presencia de isopropóxido de titanio (IV)), cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico, en disolventes del tipo metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃.

En el paso d del esquema 7 se convierte el aminoéster 23 en el ácido 18 por hidrólisis catalizada con una base, empleando reactivos del tipo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, en disolventes tales como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 1 00℃.
Como alternativa se puede obtener el aminoéster 23 del modo representado en el esquema 8. R^1, R^2 y m tienen los significados definidos anteriormente, R^a es alquilo C1-7, p.ej., metilo o etilo.

Esquema 8

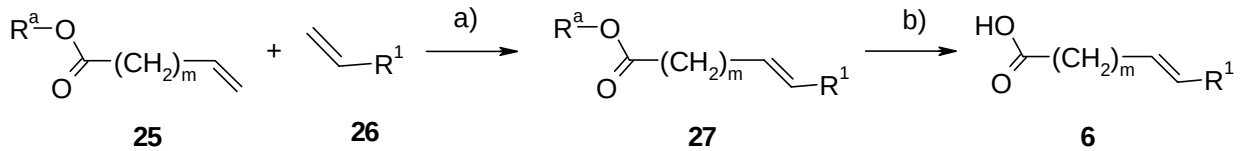


En el paso a del esquema 8 se obtiene la amida 24 a partir del ácido 19 por tratamiento con la amina 22, empleando los reactivos y métodos descritos para la reacción del ácido carboxílico 5 con la amina 3.

En el paso b del esquema 8 se obtiene el aminoéster 23 por reducción de la amida 24, empleando reactivos del tipo diborano, un complejo de borano-sulfuro de dimetilo o un complejo de borano-tetrahidrofurano, en disolventes del tipo tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0℃ y 100℃.

Se pueden sintetizar los ácidos insaturados de la fórmula general 6 del modo representado en el esquema 9. R^1 y m tienen los significados definidos anteriormente, R^a es alquilo C1-7, p.ej., metilo o etilo.

Esquema 9

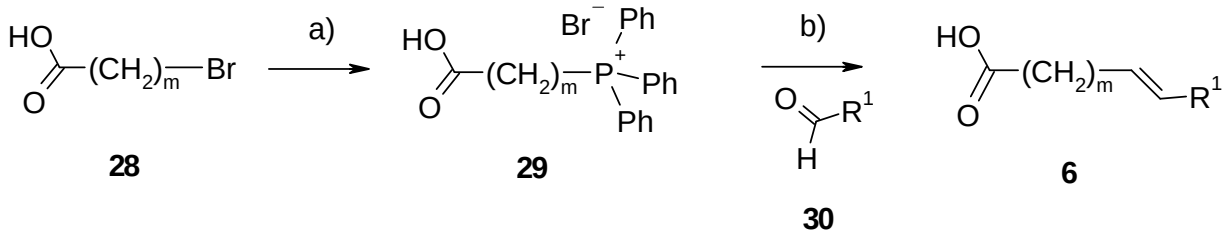


En el paso a del esquema 9 se hace reaccionar el éster insaturado 25 con un derivado de estireno 26 en una reacción de metátesis cruzada de alqueno, obteniéndose el compuesto 27. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano o tolueno y requiere la presencia de un catalizador apropiado, p.ej., el dicloro(1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno)(fenilmetileno)(triciclohexil-fosfina)rutenio, a una temperatura comprendida entre 20℃ y 100℃.

En el paso b del esquema 9 se convierte el éster 27 en el ácido 6 por hidrólisis catalizada con una base, de modo similar al descrito en el esquema 7, paso d.

Como alternativa, pueden sintetizarse los ácidos insaturados de la fórmula 6 del modo representado en el esquema 10. R^1 y m tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema 10



En el paso a del esquema 10 se hace reaccionar el ω–bromoácido 28 con trifenilfosfina, obteniéndose la sal de fosfonio 29. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ej. tolueno, a una temperatura comprendida entre 20℃ y 110℃.

En el paso b del esquema 10 se hace reaccionar la sal de fosfonio 29 con el aldehído 30, obteniéndose el compuesto 6. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, p.ej. hidruro sódico, n-butil-litio, o tert-butilato potásico, en un disolvente del tipo éter de dietilo o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre –20℃ y 50℃.

Tal como se ha descrito antes, se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la carnitina-palmitoil-transferasa 2 (CPT2). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por tanto, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la CPT2, en particular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente a compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la CPT2, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la CPT2, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal, dicho método consiste en administrar un compuesto definido antes a un ser humano o a un animal.

La invención se refiere además al uso de compuestos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la CPT2, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal. Dichos medicamentos contienen un compuesto de la fórmula I ya descrito en páginas anteriores.

La indicación preferida es la prevención y/o tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

Se efectúan los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La información relativa a los ensayos realizados puede encontrarse en: Jackson y col., Biochem. J. 341, 483-489, 1999 y Jackson y col., J. Biol. Chem. 275, 19560-19566, 2000.

Se subclonan los cDNA de CPT2 de rata y los cDNA de la CPT1 de hígado y de músculo humanos en pGAPZB y pGAPZA, respectivamente. Se emplean estos plásmidos para transformar la cepa X-33 de *P. pastoris* mediante electroporación después de la obtención de células electrocompetentes. Se seleccionan los clones de número muy elevado de copias, si fuera necesario empleando 0,5 ó 1 mg/ml de zeocina. Se inducen los cultivos para las mediciones de actividad durante 16 h en medio YPD (1% de extracto de levadura, 2% de peptona, 2% de glucosa). Se preparan los extractos celulares en bruto por rotura de las células con esferillas de vidrio o con la prensa francesa, en función de los tamaños de fermentador. Después de la centrifugación se suspenden de nuevo los extractos exentos de células en un tampón de rotura celular (50 mM Tris, pH = 7,4, 100 mM KCl, 1 mM EDTA) en presencia de un cóctel de inhibidores de proteasa, después se divide en partes alícuotas y se congela a -20℃.

Se mide la actividad de la CPT mediante un ensayo espectrofotométrico empleando el ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), también llamado reactivo de Ellman. La HS-CoA liberada durante la formación de la acilcarnitina a partir de la carnitina (500 µM) y palmitoil-CoA (80 µM) reduce al DTNB (300 µM) formando el ácido 5-mercapto-(2-nitrobenzoico) que absorbe a 410 nm con un coeficiente de extinción molar de 13600 $M^{-1}xcm^{-1}$. El tampón de ensayo contiene 120 mM KCl, 25 mM Tris, pH = 7,4, 1 mM EDTA. Se realiza este ensayo para la identificación de inhibidores de las CPT, en particular/con preferencia inhibidores selectivos de la CPT2 frente a las isoformas CPT1 del hígado y del músculo.

Los compuestos de la fórmula I tienen con preferencia un valor IC_{50} (CPT2) C1-7 a 10 µM, con preferencia entre 10 nM y 10 µM, con mayor preferencia entre 10 nM y 1 µM. En la tabla siguiente se recogen los datos correspondientes a los compuestos de algunos ejemplos.

Ejemplo	inhibición de la hCPT2 IC_{50} [µmoles/l]	inhibición de hL-CPT1 IC_{50} [µmoles/l]
1	0,910	7,77
2	3,492	>10
6	0,189	>10
7	0,591	5,99
8	0,152	>10
9	0,002	5,79
10	0,694	>10
11	2,943	>10
12	0,300	>10
13	2,634	>10
14	0,783	>10
15	2,063	6,55
17	1,557	>10
18	0,452	>10
19	0,016	2,33
20	0,021	1,00
21	0,265	6,68
22	0,268	8,63
23	0,071	1,66
24	0,073	5,36
25	0,019	1,47
26	0,400	1,15
27	0,170	2,19
28	0,015	5,44
29	0,160	>10
30	0,036	n.d.
31	0,058	2,41
32	0,143	7,02
33	0,948	>10
34	0,122	4,32
35	0,046	3,59
36	0,317	>10
37	0,241	>10
38	0,017	6,91
39	0,003	>10
40	0,044	6,55
41	0,098	7,72
42	0,022	2,34
43	0,118	7,31
44	1,061	>10

Ejemplo	inhibición de la hCPT2 IC_{50} [µmoles/l]	inhibición de hL-CPT1 IC_{50} [µmoles/l]
50	2,103	>10
51	0,184	1,06
54	0,082	n.d.
55	0,065	n.d.
56	0,101	n.d.
62	1,437	n.d.
63	0,332	2,87

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroles, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 200 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos ilustrativos sirven para describir la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Ejemplos

Abreviaturas
HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, m/e = relación entre masa y carga, medida por espectrometría de masas (EM).

Ejemplo 1
ácido (R)-3-[8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Paso 1: Se añade por goteo a 0ºC una solución de 1,8-octanodiol (300 mg, 2,05 mmoles) en tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida 2:1 (3 ml) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 90 mg, 2,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), pasadas 2 h se añade el bromuro de 3,4-difluorbencilo (445 mg, 2,15

mmoles). Después de 4 h se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 8-(3,4-difluor-benciloxi)-octan-1-ol (258 mg, 46%); aceite incoloro, m/e = 273,3 ($[M+H]^+$).

Paso 2: Se añade a 0ºC el dicromato de piridinio (1,23 g, 3,27 mmoles) a una solución de 8-(3,4-difluor-benciloxi)-octan-1-ol (254 mg, 0,93 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (2 ml). Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente durante 16 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2, gradiente de heptano–[acetato de etilo/ácido fórmico 100:1]) se obtiene el ácido 8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoico (162 mg, 61%); aceite incoloro, m/e = 285,1 ($[M–H]^–$).

Paso 3: Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una solución del ácido 8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoico (153 mg, 0,53 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (414 mg, 3,21 mmoles) y el hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (244 mg, 0,64 mmoles) en N,N-dimetilformamida, después se le añade una solución de (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato (198 mg, 0,64 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra. Por cromatografía (SiO_2, gradiente de diclorometano–[diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 110:10:1]) se obtiene el (R)-3-[8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo (136 mg, 50%); aceite ligeramente amarillo, m/e = 505,4 ($[M+H]^+$).

Paso 4: A presión atmosférica se hidrogena una solución de (R)-3-[8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetil-amino-butirato de bencilo (125 mg, 0,25 mmoles) en presencia de paladio (al 10 % sobre carbón activo, 30 mg). Pasados 30 min se separa el catalizador por filtración, se concentra el líquido filtrado y se seca, obteniéndose el ácido (R)-3-[8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico (96 mg, 89%); aceite ligeramente amarillo, m/e = 413,2 ($[M–H]^–$).

Obtención del (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato

a) Se añade a 0ºC la trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmoles) a una solución de Boc-D-aspartato de 4-bencilo (5,00 g, 15,0 mmoles) en diclorometano, después se le añade por goteo el cloroformiato de etilo (1,91 ml, 20,0 mmoles). se agita la mezcla reaccionante a 0℃ durante 1 h, después s e le añade por goteo una solución de dimetilamina, clorhidrato (2,65 g, 32,0 mmoles) y trietilamina (4,53 ml, 32,0 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente durante 16 h, se lava con salmuera y se concentra. Por cromatografía (SiO_2; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-N,N-dimetil-succinamato de bencilo (3,77 g, 70%); aceite incoloro, m/e = 351,4 ($[M+H]^+$).

b) Se añade por goteo a 0ºC un complejo de borano–sulfuro de dimetilo (1,57 ml, 3,14 mmoles) a una solución de (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-N,N-dimetil-succinamato de bencilo (500 mg, 1,43 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 3 horas, después se enfría a 0℃ y se trata por goteo con una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (0,68 ml, 4,1 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se elimina el agua residual por destilación azeotrópica con tolueno y se concentra con alto vacío, obteniéndose el (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato (384 mg, 87%); sólido blanco, m/e = 237,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 2

ácido (R)-3-[8-(2,5-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 413,3 ($[M–H]^–$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2,5-difluorbencilo, obteniéndose el 8-(2,5-difluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para obtener el ácido 8-(2,5-difluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con el (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-3-[8-(2,5-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 3

ácido (R)-3-[8-(2,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 413,1 ($[M–H]^–$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2,4-difluorbencilo, obteniéndose el 8-(2,4-difluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para formar el ácido 8-(2,4-difluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-3-[8-(2,4-difluor-bencil-oxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 4

ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2,3,4-trifluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 432,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2,3,4-trifluorbencilo, formándose el 8-(2,3,4-trifluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para generar el ácido 8-(2,3,4-trifluor-benciloxi)-octanoico. Este se

condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para obtener el (R)-3-[8-(2,3,4-trifluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 5
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-pentafluorfenilmetoxi-octanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 467,5 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de pentafluorbencilo, formándose el 8-(pentafluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(pentafluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para obtener el (R)-3-[8-(pentafluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 6
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 445,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 4-trifluormetil-bencilo, para formar el 8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para generar el ácido 8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 7
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 463,5 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 3-fluor-4-trifluormetil-bencilo, formándose el 8-(3-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(3-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(3-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 8
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 407,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 4-metoxi-bencilo, formándose el 8-(4-metoxi-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(4-metoxi-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 9
ácido (R)-3-[8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 455,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con 4-(bromometil)-bifenilo, formándose el 8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 10
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 463,1 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2-fluor-4-trifluormetil-bencilo, formándose el 8-(2-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(2-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(2-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 11
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 479,4 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-bencilo, formándose el 8-(2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 12
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(naftalen-1-ilmetoxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 427,1 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con 1-bromometil-naftaleno, para formar el 8-(naftalen-1-ilmetoxi)-octan-1-ol,

que se oxida en el paso 2 generándose el ácido 8-(naftalen-1-ilmetoxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(naftalen-1-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 13
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 397,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2-fluorbencilo, para dar el 8-(2-fluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para formar el ácido 8-(2-fluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(2-fluor-benciloxi)-octanoil-amino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 14
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 397,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 3-fluorbencilo, para formar el 8-(3-fluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(3-fluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(3-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 15
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 397,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 1–4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 4-fluorbencilo, formándose el 8-(4-fluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(4-fluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(4-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 16
ácido (R)-3-[8-(2,3-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 415,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 1–4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de 2,3-difluorbencilo para formar el 8-(2,3-difluor-benciloxi)-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-(2,3-difluor-benciloxi)-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-(2,3-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 17
ácido (R)-3-(8-benciloxi-octanoilamino)-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 377,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,8-octanodiol en el paso 1 con bromuro de bencilo para formar el 8-benciloxi-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 8-benciloxi-octanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-[8-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 18
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico
Paso 1: Se añaden a temperatura ambiente el carbonato potásico (2,59 g, 18,7 mmoles) y 9-bromo-1-nonanol (1,39 g, 6,24 mmoles) a una solución de 2-fluorfenol (700 mg, 6,24 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml), pasadas 40 h se separa el material insoluble por filtración. Se concentra el líquido filtrado, se recoge el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose el 9-(2-fluor-fenoxi)-nonan-1-ol (1,7 g), que se emplea directamente para el paso siguiente.

Paso 2: Por oxidación del 9-(2-fluor-fenoxi)-nonan-1-ol de modo similar al ejemplo 1, paso 2, se obtiene el ácido 9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoico.

Paso 3: Por condensación amídica del ácido 9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoico con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al ejemplo 1, paso 3, se obtiene el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo.

Paso 4: Por hidrogenación de (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico; sólido blanco, m/e = 395,5 ($[M–H]^-$).

Ejemplo 19
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 397,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 3-fluorfenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(3-fluor-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 20
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 395,5 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 4-fluorfenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(4-fluor-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 21
ácido (R)-3-[9-(2,3-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 415,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 2,3-difluorfenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(2,3-difluor-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(2,3-difluor-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 22
ácido (R)-3-[9-(2,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 413,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 2,4-difluorfenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(2,4-difluor-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(2,4-difluor-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 23
ácido (R)-3-[9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 413,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 3,4-difluorfenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 24
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 433,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 2,3,4-trifluorfenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 25
ácido (R)-3-[9-(bifenil-4-iloxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 455,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el bifenil-4-ol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(bifenil-4-iloxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(bifenil-4-iloxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(bifenil-4-iloxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 26
ácido (R)-3-[9-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 439,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 3,4-dimetoxifenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 27
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-trifluormetil-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 447,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 4-trifluormetil-fenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(4-trifluormetil-fenoxi)-nonan-1-

ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(4-trifluormetil-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-trifluormetil-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 28
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-metoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 409,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 4-metoxi-fenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(4-metoxi-fenoxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(4-metoxi-fenoxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-metoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 29
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 429,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el naftalen-1-ol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-(naftalen-1-iloxi)-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 30
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenoxi-undecanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 405,7 ($[M–H]^–$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el fenol en el paso 1 con 11-bromo-1-undecanol para formar el 11-fenoxi-undecan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 11-fenoxi-undecanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[11-fenoxi-undecanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 31
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenoxi-nonanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 379,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el fenol en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-fenoxi-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-fenoxi-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[9-fenoxi-nonanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 32
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 377,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 10-fenildecanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 33
ácido (S)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 377,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 10-fenildecanoico (producto comercial) en el paso 3 con (S)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (S)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Se obtiene el (S)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, (ejemplo 1), a partir del Boc-L-aspartato de 4-bencilo.

Ejemplo 34
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico
Paso 1: A una solución del ácido 9-bromo-nonanoico (7,00 g, 29,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añade la trifenilfosfina (7,74 g, 29,5 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se sella esta solución dentro de un tubo de presión y se calienta a 110℃ durante 18 horas. Una vez finalizada la reacción se observan dos fases. Se decanta la fase superior de tolueno del producto en bruto, que se lava con tolueno. Se obtiene el bromuro de (8-carboxi-octil)-trifenil-fosfonio (14,9 g), que se emplea directamente para el paso siguiente; semisólido blanco, m/e = 419,3 ($[M+H]^+$).

Paso 2: Se añade en porciones a temperatura ambiente el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 0,65 g, 16 mmoles) a una solución agitada de bromuro de (8-carboxi-octil)-trifenil-fosfonio (2,8 g, 5,6 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), pasada 1 hora se añade en porciones el 4-fluorbenzaldehído (700 mg, 5,64 mmoles) a la mezcla reaccionante y se agita la solución a temperatura ambiente durante 2 días. Una vez finalizada la reacción se añade agua (10 ml) y se acidifica la solución a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el producto con

acetato de etilo, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2, heptano–acetato de etilo 4:1) se obtiene el ácido 10-(4-fluor-fenil)-dec-9-enoico (280 mg, 19%) en forma de aceite incoloro.

Paso 3: Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del ácido 10-(4-fluor-fenil)-dec-9-enoico (230 mg, 0,87 mmoles), cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,3 mmoles) y N,N-dimetilformamida (una gota) en diclorometano (3 ml), después se elimina el material volátil por destilación, obteniéndose el cloruro de 10-(4-fluor-fenil)-dec-9-enoílo. Este se disuelve de nuevo en diclorometano y se le añaden por goteo la N,N-diisopropiletilamina (140 mg, 1,04 mmoles) y después el (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato. se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y se lava con agua. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-fluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo (100 mg, 24%), m/e = 483,4 ($[M+H]^+$).

Paso 4: Por hidrogenación del (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-fluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico, m/e = 395,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 35
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico
Paso 1: A una solución de 9-decenoato de etilo (Tetrahedron 59, 7973, 2003; 500 mg, 2,53 mmoles) y 2-fluorestireno (617 mg, 5,05 mmoles) en diclorometano (12,5 ml) se le añade el dicloro(1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno)(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio (107 mg, 0,13 mmoles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla, se sella en un tubo de presión y se calienta a 40°C durante 18 h. Después de enfriar y evaporar el disolvente se purifica el producto por cromatografía (SiO_2, heptano–diclorometano 3:1), obteniéndose el 10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoato de etilo (420 mg, 57%).

Paso 2: A una solución del 10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoato de etilo (420 mg, 1,44 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido de litio (2 ml, 4 mmoles). se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, después se reparte entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el ácido 10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoico (250 mg, 66%).

Paso 3: De modo similar al ejemplo 34, paso 3, se convierte el ácido 10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoico en el cloruro de 10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoílo, que después se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo.

Paso 4: Por hidrogenación del (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico, m/e = 395,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 36
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,5-dimetil-fenil)-decanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 405,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 35, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el 9-decenoato de etilo en el paso 1 con 2,5-dimetilestireno para formar el 10-(2,5-dimetil-fenil)-dec-9-enoato de etilo, que se hidroliza en el paso 2 para dar el ácido 10-(2,5-dimetil-fenil)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(2,5-dimetil-fenil)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con el (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,5-dimetil-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 37
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,6-dimetil-fenil)-decanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 405,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 34, pasos de 2 a 4. A saber, se hace reaccionar el 2,6-dimetilbenzaldehído en el paso 2 con bromuro de (8-carboxi-octil)-trifenil-fosfonio para formar el ácido 10-(2,6-dimetil-fenil)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(2,6-dimetil-fenil)-dec-9-enoílo, que después se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,6-dimetil-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 38
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-metoxi-fenil)-decanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 407,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 35, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el 9-decenoato de etilo en el paso 1 con 4-metoxiestireno para formar el 10-(4-metoxi-fenil)-dec-9-enoato de etilo, que se hidroliza en el paso 2 para dar el ácido 10-(4-metoxi-fenil)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(4-metoxi-fenil)-dec-9-enoílo, que después se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-metoxi-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 39
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-naftalen-1-il-decanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 427,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 35, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el 9-decenoato de etilo en el paso 1 con 1-vinilnaftaleno para formar el 10-(naftaleno-1-il)-dec-9-enoato de etilo, que se hidroliza en el paso 2 para dar el ácido 10-(naftaleno-1-il)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(naftaleno-1-il)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(naftaleno-1-il)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 40
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-trifluormetil-fenil)-decanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 445,1 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 35, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el 9-decenoato de etilo en el paso 1 con 4-trifluormetilestireno para formar el 10-(4-trifluormetil-fenil)-dec-9-enoato de etilo, que se hidroliza en el paso 2 para dar el ácido 10-(4-trifluormetil-fenil)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(4-trifluormetil-fenil)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-trifluormetil-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 41
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(3-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 395,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 35, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el 9-decenoato de etilo en el paso 1 con 3-fluorestireno para formar el 10-(3-fluor-fenil)-dec-9-enoato de etilo, que se hidroliza en el paso 2 para dar el ácido 10-(3-fluor-fenil)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(3-fluor-fenil)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(3-fluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 42
ácido (R)-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-decanoilamino]-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 413,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 34, pasos de 2 a 4. A saber, se hace reaccionar el 2,3-difluorbenzaldehído en el paso 2 con el bromuro de (8-carboxi-octil)-trifenil-fosfonio para formar el ácido 10-(2,3-difluor-fenil)-dec-9-enoico. En el paso 3, este se convierte en el cloruro de 10-(2,3-difluor-fenil)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 43
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butírico
Paso 1: Por reacción de 3-tiofenocarboxaldehído con bromuro de (8-carboxi-octil)-trifenil-fosfonio, de modo similar al ejemplo 34, paso 2, se obtiene el ácido 10-(tiofen-3-il)-dec-9-enoico.

Paso 2: De modo similar al ejemplo 34, paso 3, se convierte el ácido 10-(tiofen-3-il)-dec-9-enoico en el cloruro de 10-(tiofen-3-il)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(tiofen-3-il)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo.

Paso 3: Se añaden el trietilsilano (0,23 ml, 1,43 mmoles) y ácido trifluoracético (0,21 ml, 2,9 mmoles) a una solución de 4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-dec-9-enoilamino)-butirato de bencilo (67 mg, 0,14 mmoles) en tolueno (8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas, pasado este tiempo se vierte la solución sobre una solución acuosa fría, saturada de bicarbonato sódico. Se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butirato de bencilo (74 mg), m/e = 473,3 ($[M+H]^+$).

Paso 4: Por hidrólisis del 4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butirato de bencilo, de modo similar al ejemplo 35, paso 2, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butírico, m/e = 383,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 44
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiazol-5-il-decanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 384,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 43, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el tiazol-5-carboxaldehído en el paso 1 con bromuro de (8-carboxi-octil)-trifenil-fosfonio para formar el ácido 10-(tiazol-5-il)-dec-9-enoico. En el paso 2, este se convierte en el cloruro de 10-(tiazol-5-il)-dec-9-enoílo, que se hace reaccionar con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo. En el paso 3, por reacción del (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-dec-9-enoilamino]-butirato de bencilo con trietilsilano–ácido trifluoracético se obtiene el 4-dimetilamino-3-(10-tiazol-5-il-decanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 45
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(6-fenil-hexanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 321,3 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 6-fenilhexanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(6-fenil-hexanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 46
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(7-fenil-heptanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 335,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 7-fenilheptanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(7-fenil-heptanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 47
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-fenil-octanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 347,4 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 8-feniloctanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(8-fenil-octanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 48
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenil-nonanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 361,5 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 9-fenilnonanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenil-nonanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 49
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-piridin-3-il-nonanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 362,3 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 3-piridinanonanoico (patente US-4632925) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(9-piridin-3-il-nonanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 50
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenil-undecanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 391,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 11-fenilundecanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenil-undecanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 51
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(12-fenil-dodecanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 403,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos 3 y 4. A saber, se hace reaccionar el ácido 12-fenildodecanoico (producto comercial) en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(12-fenil-dodecanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 52
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[4-(5-fenil-pentiloxi)-butirilamino]-butírico

Paso 1: Se añade el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 228 mg, 5,7 mmoles) a una solución de 4-hidroxibutirato sódico (600 mg, 4,76 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 60℃ durante 1 h, después se le añade el (5-bromope ntil)-benceno (1,15 g, 5,08 mmoles), pasadas 3 semanas se le añade una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y se concentra la mezcla reaccionante. Por cromatografía (SiO_2; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el ácido 4-(5-fenil-pentiloxi)-butírico (32 mg, 3%) en forma de aceite incoloro.

Paso 2: Por condensación amídica el ácido 4-(5-fenil-pentiloxi)-butírico con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al ejemplo 1, paso 3, se obtiene el (R)-4-dimetilamino-3-[4-(5-fenil-pentiloxi)-butirilamino]-butirato de bencilo.
Paso 3: Por hidrogenación del (R)-4-dimetilamino-3-[4-(5-fenil-pentiloxi)-butirilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico; sólido blanco, m/e = 379,5 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 53
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[6-(3-fenil-propoxi)-hexanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 379,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,6-hexanodiol en el paso 1 con 1-bromo-3-fenilpropano para formar el 6-(3-fenil-propoxi)-hexan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 6-(3-fenil-propoxi)-hexanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-[6-(3-fenil-propoxi)-hexanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 54
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butírico
Paso 1: Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una solución de 9-bromo-1-nonanol (2,00 g, 8,96 mmoles), 3,4-dihidro-2H-pirano (792 mg, 9,41 mmoles) y tolueno-4-sulfonato de piridinio (1,08 g, 4,30 mmoles) en diclorometano (34 ml), después se lava con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 2-(9-bromo-noniloxi)-tetrahidro-pirano (2,45 g, 89%); aceite incoloro, m/e = 324,1 ($[M+NH_4]^+$).

Paso 2: Se añade a 0ºC el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 264 mg, 6,6 mmoles) a una solución de 2-feniletanol (807 mg, 6,61 mmoles) en tetrahidrofurano (8,6 ml) y N,N-dimetilformamida (3,4 ml), pasada 1 h se añade por goteo una solución de 2-(9-bromo-noniloxi)-tetrahidro-pirano (2,44 g, 7,93 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). Se deja que la solución vuelva de nuevo a temperatura ambiente durante 16 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 2-(9-fenetiloxi-noniloxi)-tetrahidro-pirano (898 mg, 39%). aceite incoloro, m/e = 366,2 ($[M+NH_4]^+$).

Paso 3: Se agita a 45ºC durante 4 h una solución de 2-(9-fenetiloxi-noniloxi)-tetrahidro-pirano (890 mg, 2,55 mmoles) en ácido acético/tetrahidrofurano/agua = 4:2:1 (23 ml). Después de concentrar se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2; gradiente de heptano-acetato de etilo), obteniéndose el 9-fenetiloxi-nonan-1-ol (513 mg, 76%); aceite incoloro, m/e = 265,3 ($[M+H]^+$).

Paso 4: Por oxidación del 9-fenetiloxi-nonan-1-ol de modo similar al ejemplo 1, paso 2, se obtiene el ácido 9-fenetiloxi-nonanoico; sólido blanco, m/e = 277,4 ($[M–H]^-$).

Paso 5: Por condensación amídica del ácido 9-fenetiloxi-nonanoico con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al ejemplo 1, paso 3, se obtiene el (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butirato de bencilo; aceite ligeramente amarillo, m/e = 497,5 ($[M+H]^+$).

Paso 6: Por hidrogenación del (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico; sólido blanco, m/e = 405,6 ($[M–H]^-$).

Ejemplo 55
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fenil-propoxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 405,7 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 54, pasos de 1 a 6. A saber, se protege el 8-bromo-1-octanol en el paso 1 para formar el 2-(8-bromo-octiloxi)-tetrahidro-pirano, que se hace reaccionar en el paso 2 con 3-fenoxipropanol, obteniéndose el 2-(8-(3-fenil-propoxi)-octiloxi)-tetrahidro-pirano, que después de la desprotección en el paso 3 permite obtener el 8-(3-fenil-propoxi)-octan-1-ol. Este se oxida en el paso 4 para dar el ácido 8-(3-fenil-propoxi)-octanoico, que se condensa en el paso 5 con el (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fenil-propoxi)-octanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 6.

Ejemplo 56
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoilamino]-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 407,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 54, pasos de 1 a 6. A saber, se protege el 8-bromo-1-octanol en el paso 1 para formar el 2-(8-bromo-octiloxi)-tetrahidro-pirano, que se hace reaccionar en el paso 2 con 2-fenoxietanol, obteniéndose el 2-(8-(2-fenoxi-etoxi)-octiloxi)-tetrahidro-pirano, que después de la desprotección en el paso 3 permite obtener el 8-(2-fenoxi-etoxi)-octan-1-ol. Este se oxida en el paso 4 para dar el ácido 8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoico, que se condensa en el paso 5 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoilamino]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 6.

Ejemplo 57
ácido (R)-3-(10-benciloxi-decanoilamino)-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 405,6 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 1, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila el 1,10-decanodiol en el paso 1 con bromuro de bencilo para formar el 10-benciloxi-decan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 10-benciloxidecanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-

dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-(10-benciloxi-decanoilamino)-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 58
ácido (R)-4-dimetilamino-3-[7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptanoilamino]-butírico
Paso 1: Se alquila el 2-feniletanotiol con 7-bromo-1-heptanol de modo similar al ejemplo 18, paso 1, obteniéndose el 7-fenetilsulfanil-heptan-1-ol.

Paso 2: Se añade Oxone® (3,3 g, 5,5 mmoles) a una solución de 7-fenetilsulfanil-heptan-1-ol (930 mg, 3,68 mmoles) en metanol (40 ml), pasadas 16 h se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptan-1-ol (1,6 g), que se emplea directamente para el paso siguiente.

Paso 3: Por oxidación del 7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptan-1-ol de modo similar al ejemplo 1, paso 2, se obtiene el ácido 7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptanoico.

Paso 4: Por condensación amídica del ácido 7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptanoico con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al ejemplo 1, paso 3, se obtiene el (R)-4-dimetilamino-3-[7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptanoilamino]-butirato de bencilo.

Paso 5: Por hidrogenación del (R)-4-dimetilamino-3-[7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptanoilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[7-(2-fenil-etanosulfonil)-heptanoilamino]-butírico; sólido blanco, m/e = 427,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 59
ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-(fenilmetanosulfonil)-octanoilamino)-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 427,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 59, pasos de 1 a 5. A saber, se alquila el fenil-metanotiol en el paso 1 con 8-bromo-1-octanol para formar el 8-bencilsulfanil-octan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el 8-fenilmetanosulfonil-octan-1-ol. Este se oxida en el paso 3 para formar el ácido 8-fenilmetanosulfonil-octanoico, que se condensa en el paso 4 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-4-dimetilamino-3-(8-(fenilmetanosulfonil)-octanoilamino)-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 5.

Ejemplo 60
ácido (R)-3-(9-bencenosulfonil-nonanoilamino)-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 427,5 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 18, pasos de 1 a 4. A saber, se alquila la sal sódica del ácido bencenosulfínico en el paso 1 con 9-bromo-1-nonanol para formar el 9-bencenosulfonil-nonan-1-ol, que se oxida en el paso 2 para dar el ácido 9-bencenosulfonil-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, obteniéndose el (R)-3-(9-bencenosulfonil-nonanoilamino)-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 61
ácido (R)-3-{7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoilamino}-4-dimetilamino-butírico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 413,5 ($[M–H]^-$), de modo similar al ejemplo 54, pasos de 1 a 6. A saber, se protege el 7-bromo-1-heptanol en el paso 1 para formar el 2-(7-bromo-heptiloxi)-tetrahidro-pirano, que se hace reaccionar en el paso 2 con 2-(2,3-difluorfenoxi)-etanol, obteniéndose el 2-(7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptiloxi)-tetrahidro-pirano, que después de la desprotección en el paso 3 permite obtener el 7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptan-1-ol. Este se oxida en el paso 4 para dar el ácido 7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoico, que se condensa en el paso 5 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-3-{7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoilamino}-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 6.

Ejemplo 62
ácido (R)-3-{3-[6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexil]-ureido}-4-dimetilamino-butírico
Paso 1: Se añade a 0ºC el cloroformiato de etilo (414 mg, 3,82 mmoles) a una solución del ácido 7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoico (800 mg, 2,94 mmoles) y trietilamina (387 mg, 3,82 mmoles) en diclorometano (15 ml), pasadas 2 h se elimina el material volátil por destilación, obteniéndose el cloruro de 7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoílo (855 mg). Este se disuelve de nuevo en acetona (2 ml) y se trata a 0℃ con una solución de azida sódica (268 mg, 4,12 mmoles) en agua (4 ml), agitando vigorosamente. Se agita la mezcla reaccionante a 10℃ durante 1 h, después se reparte entre tolueno y salmuera. Se separa la fase orgánica y se calienta a 65℃ durante 90 min, después se concentra con vacío, obteniéndose el isocianato de [6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexilo] (486 mg, 61%) en forma de aceite amarillo.

Paso 2: Se añade a 0ºC una solución de isocianato de [6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexilo] (224 mg, 0,83 mmoles) en diclorometano (1 ml) a una suspensión de (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato (255 mg, 0,83 mmoles) en diclorometano (4 ml), después se añade por goteo durante 25 min una solución de trietilamina (167 mg, 1,65 mmoles) en diclorometano (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante a <5℃ durante 1 h, después se

deja calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el (R)-3-{3-[6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexil]-ureido}-4-dimetilamino-butirato de bencilo (56 mg, 13%) en forma de aceite incoloro.

Paso 3: Por hidrogenación del (R)-3-{3-[6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexil]-ureido}-4-dimetilamino-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-3-{3-[6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexil]-ureido}-4-dimetilamino-butírico; aceite incoloro, m/e = 414,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 63

ácido (R)-4-dimetilamino-3-[3-(9-fenil-nonil)-ureido]-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 392,4 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 62, pasos de 1 a 3. A saber, se transforma el ácido 10-fenildecanoico en el paso 1 en el isocianato de 9-fenil-nonilo. Este se condensa en el paso 2 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-4-dimetilamino-3-[3-(9-fenil-nonil)-ureido]-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 3.

Ejemplo 64 comparativo

ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenetil-amino)-nonanoilamino]-butírico

Paso 1: A una solución de 9-oxononanoato de metilo (J. Org. Chem. 72, 9471, 2007; 303 mg, 1,63 mmoles) y N-metil-2-feniletilamina (220 mg, 1,63 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade a temperatura ambiente ácido sulfúrico concentrado (5 gotas), pasadas 40 h se calienta la solución a reflujo durante 2 h. Se enfría, se añade borhidruro sódico (123 mg, 3,25 mmoles) y pasada 1 h se reparte la mezcla reaccionante entre agua y diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose el 9-(metil-fenetil-amino)-nonanoato de metilo en forma de líquido ligeramente amarillo.

Paso 2: Se hidroliza el 9-(metil-fenetil-amino)-nonanoato de metilo de modo similar al ejemplo 35, paso 2, para formar el ácido 9-(metil-fenetil-amino)-nonanoico.

Paso 3: Por condensación amídica del ácido 9-(metil-fenetil-amino)-nonanoico con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al ejemplo 1, paso 3, se obtiene el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenetil-amino)-nonanoilamino]-butirato de bencilo.

Paso 4: Por hidrogenación de (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenetil-amino)-nonanoilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenetil-amino)-nonanoilamino]-butírico; líquido incoloro, m/e = 420,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 65 comparativo

ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetilamino-nonanoilamino)-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 406,6 ($[M+H]^+$), de modo similar al ejemplo 64, pasos de 1 a 4. A saber, se hace reaccionar el 9-oxononanoato de metilo en el paso 1 con N-bencil-2-feniletilamina para formar el 9-(bencil-fenetil-amino)-nonanoato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 9-(bencil-fenetil-amino)-nonanoico. Este se condensa en el paso 3 con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, para formar el (R)-3-[9-(bencil-fenetil-amino)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butirato de bencilo, que se hidrogena en el paso 4.

Ejemplo 66 comparativo

ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenil-amino)-nonanoilamino]-butírico

Paso 1: Se condensa el azelaato de monometilo con N-metilanilina de modo similar al ejemplo 1, paso 3, para formar el 8-(metil-fenil-carbamoil)-octanoato de metilo.

Paso 2: Se añade a 0ºC un complejo de borano–tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 3,09 ml, 3,09 mmoles) a una solución de 8-(metil-fenil-carbamoil)-octanoato de metilo (300 mg, 1,03 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade otra parte alícuota del complejo de borano–tetrahidrofurano (2,1 ml, 2,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añade metanol (60 ml) y después ácido sulfúrico concentrado. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo a 80℃ durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade una solución saturada de carbonato sódico y se extrae la mezcla reaccionante 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO_2; gradiente de heptano-acetato de etilo), obteniéndose el 9-(metil-fenil-amino)-nonanoato de metilo (89 mg, 31%).

Paso 3: Se hidroliza el 9-(metil-fenil-amino)-nonanoato de metilo de modo similar al ejemplo 35, paso 2, para formar el ácido 9-(metil-fenil-amino)-nonanoico.

Paso 4: Por condensación amídica del ácido 9-(metil-fenil-amino)-nonanoico con (R)-3-amino-4-dimetilamino-butirato de bencilo, diclorhidrato, de modo similar al ejemplo 1, paso 3, se obtiene el (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenil-amino)-nonanoilamino]-butirato de bencilo.

Paso 5: Por hidrogenación de (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenil-amino)-nonanoilamino]-butirato de bencilo de modo similar al ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(metil-fenetil-amino)-nonanoilamino]-butírico; sólido blanco, m/e = 392,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente para	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg

Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

Ejemplo E

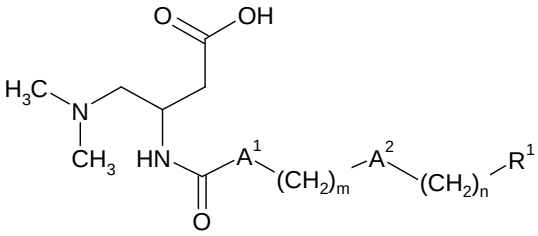
Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



I

,

en la que

A^1 es NH o un enlace,

A^2 se elige entre el grupo formado por un enlace, O, $O(CH_2)_2O$, y CF_2,

m es un número elegido entre 6, 7, 8, 9, 10 y 11,

n es un número elegido entre 0, 1, 2 y 3,

R^1 es arilo elegido entre fenilo y naftilo, dicho arilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo o es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos entre alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A^1 es un enlace.

3. Compuestos de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que A^2 se elige entre el grupo formado por un enlace, O y $O(CH_2)O_2$.

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que A^2 es O u $O(CH_2)_2O$.

5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que A^2 es un enlace.

6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que n es un número elegido entre 0 o 1.

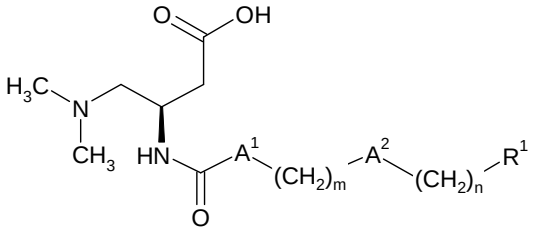
7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que R^1 es arilo elegido entre fenilo y naftilo, dicho arilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo.

8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R^1 es fenilo sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo, con la condición de que por lo menos uno de los sustituyentes sea halógeno o halógeno-alquilo C_{1-7}.

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos entre alquilo C_{1-7}, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y fenilo.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y 9, en la que R^1 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, tienilo y tiazolilo.

11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 que tienen la fórmula



I-A

.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
el ácido (R)-3-[8-(3,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,

el ácido (R)-3-[8-(2,5-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(2,4-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2,3,4-trifluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-pentafluorfenilmetoxi-octanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fluor-4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2,3,5,6-tetrafluor-4-metoxi-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(naftalen-1-ilmetoxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-fluor-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(2,3-difluor-benciloxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-(8-benciloxi-octanoilamino)-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(2,3-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(2,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(bifenil-4-iloxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-trifluormetil-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-metoxi-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenoxi-undecanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenoxi-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico,
el ácido (S)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,5-dimetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2,6-dimetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-metoxi-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-naftalen-1-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-trifluormetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(3-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-decanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiazol-5-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(6-fenil-hexanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(7-fenil-heptanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-fenil-octanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenil-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-piridin-3-il-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(11-fenil-undecanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(12-fenil-dodecanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[4-(5-fenil-pentiloxi)-butirilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[6-(3-fenil-propoxi)-hexanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(3-fenil-propoxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-(10-benciloxi-decanoilamino)-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(8-(fenilmetanosulfonil)-octanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-3-(9-bencenosulfonil-nonanoilamino)-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-{7-[2-(2,3-difluor-fenil)-etoxi]-heptanoilamino}-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-3-{3-[6-(2,3-difluor-benciloxi)-hexil]-ureido}-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[3-(9-fenil-nonil)-ureido]-butírico,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

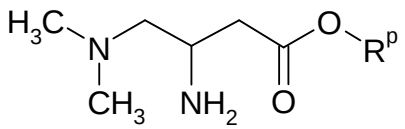
13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(4-trifluormetil-benciloxi)-octanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[8-(bifenil-4-ilmetoxi)-octanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,

el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(3-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(4-fluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[9-(3,4-difluor-fenoxi)-nonanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[9-(naftalen-1-iloxi)-nonanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(2-fluor-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-naftalen-1-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[10-(4-trifluormetil-fenil)-decanoilamino]-butírico,
el ácido (R)-3-[10-(2,3-difluor-fenil)-decanoilamino]-4-dimetilamino-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-tiofen-3-il-decanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(9-fenetiloxi-nonanoilamino)-butírico,
el ácido (R)-4-dimetilamino-3-[8-(2-fenoxi-etoxi)-octanoilamino]-butírico,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, que es el ácido (R)-4-dimetilamino-3-(10-fenil-decanoil-amino)-butírico.

15. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en:

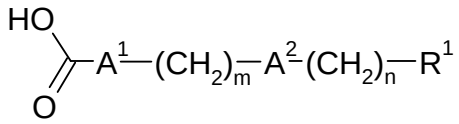
a) condensar una amina de la fórmula



II

,

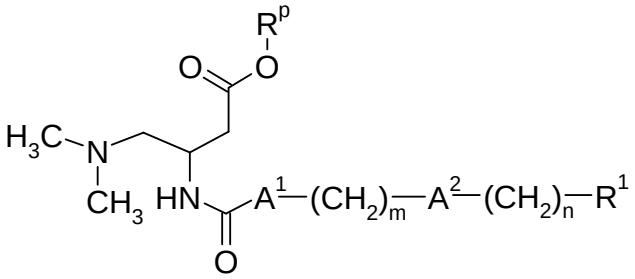
en la que R^p es metilo, etilo o bencilo, con un ácido carboxílico de la fórmula



III

,

en la que A^1 es un enlace y A^2, m, n y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, en presencia de una base y un agente de condensación para obtener un compuesto de la fórmula

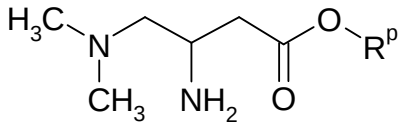


IV

,

y transformar el compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I, en la que A^1 es un enlace, por hidrólisis de éster o por hidrogenación o

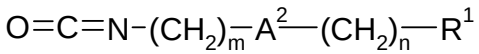
b) condensar la amina de la fórmula



II

,

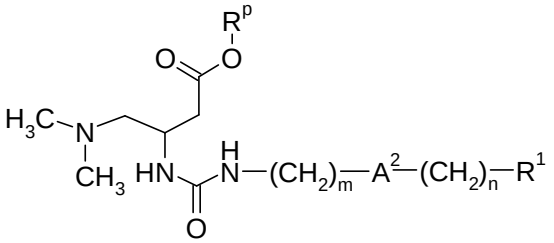
en la que R^p es metilo, etilo o bencilo, con un isocianato de la fórmula



V

,

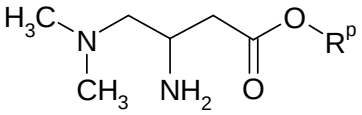
en la que A^2, m, n y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula



VI

y transformar el compuesto de la fórmula VI en un compuesto de la fórmula I, en la que A^1 es NH, por hidrólisis del éster o por hidrogenación, o

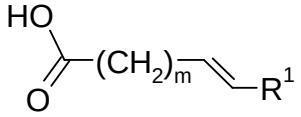
c) condensar la amina de la fórmula



II

,

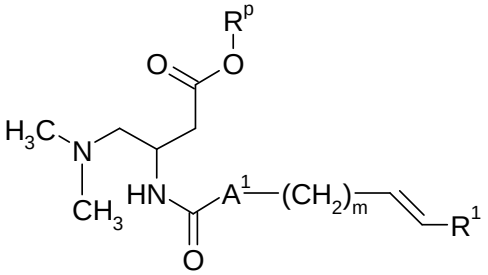
en la que R^p es bencilo, con un ácido carboxílico de la fórmula



VII

,

en la que m y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,
en presencia de una base y un agente de condensación para obtener un compuesto de la fórmula



VIII

y transformar el compuesto de la fórmula VIII en un compuesto de la fórmula I, en la que A^2 es un enlace y n es el número 2, por hidrogenación.

16. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

17. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

18. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento o profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la CPT2.

19. El uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades que se modulan con inhibidores de la CPT2.

20. El uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico o profiláctico de la hiperglucemia, los trastornos de tolerancia de glucosa, la diabetes y las patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la obesidad, la hipertensión, el síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la enfermedad del hígado graso, la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo y el fallo renal.
21. El uso según la reivindicación 25 para la fabricación de medicamentos destinados a la prevención y/o el tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina.