(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 522 617**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2008** **E 08760584 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2155198**

(54) Título: **Derivados de piperidina/piperazina**

(30) Prioridad:

08.06.2007 EP 07109866

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2014

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

(72) Inventor/es:

BONGARTZ, JEAN-PIERRE ANDRÉ MARC;
LINDERS, JOANNES THEODORUS MARIA;
MEERPOEL, LIEVEN;
VAN LOMMEN, GUY ROSALIA EUGEEN;
COESEMANS, ERWIN;
BRAEKEN, MIRIELLE;
BUYCK, CHRISTOPHE FRANCIS ROBERT NESTOR;
BERWAER, MONIQUE JENNY MARIE;
DE WAEPENAERT, KATHARINA ANTONIA GERMANIA J.M.;
ROEVENS, PETER WALTER MARIA y
DAVIDENKO, PETR VLADIMIRIVICH

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 522 617 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina/piperazina

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediante la elevación de los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1. La presente invención también se refiere a derivados de piperidina/piperazina que tienen actividad inhibidora de DGAT, en particular actividad inhibidora de DGAT1. La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por DGAT, en particular DGAT 1.

Antecedentes de la invención

Los triglicéridos representan la forma principal de energía almacenada en eucariotas. Los trastornos o desequilibrios en el metabolismo de triglicéridos están implicados en la patogenia de y el aumento del riesgo de obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes tipo II, enfermedad de hígado graso no alcohólico y cardiopatía coronaria (véase, Lewis, *et al*, Endocrine Reviews (2002) 23:201 y Malloy y Kane, Adv. Intern. Med. (2001) 47:11 1). Adicionalmente, la hipertrigliceridemia es a menudo una consecuencia adversa de la terapia contra el cáncer (véase, Bast. *et al*. Cancer Medicine, 5ª ed., (2000) B.C. Decker, Hamilton, Ontario, CA).

Una enzima clave en la síntesis de triglicéridos es la acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa, o DGAT. DGAT es una enzima microsómica que se expresa ampliamente en tejidos de mamíferos y que cataliza la unión de 1,2-diacilglicerol (DAG) y acil CoA grasa para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplasmático (revisado en Chen y Farese, Trends Cardiovasc. Med. (2000) 10: 188 y Farese, *et al*, Curr. Opin. Lipidol. (2000) 11:229). Originariamente se pensaba que DGAT controlaba de manera única la catálisis de la etapa final de acilación de diacilglicerol para dar triglicérido en las dos rutas principales para la síntesis de triglicéridos, las rutas de glicerol fosfato y monoacilglicerol. Debido a que los triglicéridos se consideran esenciales para la supervivencia, y se pensaba que su síntesis se producía a través un mecanismo individual, se ha investigado muy poco sobre la inhibición de la síntesis de triglicéridos a través de la inhibición de la actividad de DGAT.

Ahora se han clonado y caracterizado los genes que codifican para DGAT1 de ratón y los homólogos humanos relacionados ARGP1 (DGAT1 humana) y ARGP2 (ACAT2 humana) (Cases, *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. (1998) 95:13018; Oelkers, *et al*, J. Biol. Chem. (1998) 273:26765). El gen para DGAT1 de ratón se ha usado para crear ratones deficientes en DGAT para dilucidar mejor la función del gen de DGAT. Inesperadamente, los ratones que no podían expresar una enzima DGAT1 funcional (ratones Dgat1-/-) eran viables y todavía podían sintetizar triglicéridos, lo que indica que múltiples mecanismos catalíticos contribuyen a la síntesis de triglicéridos (Smith, *et al*, Nature Genetics (2000) 25:87). También se han identificado otras enzimas que catalizan la síntesis de triglicéridos, por ejemplo, DGAT2 y diacilglicerol transacilasa (Cases, *et al*, J. Biol. Chem. (2001) 276:38870). Los estudios de deficiencia de genes en ratones han revelado que DGAT2 desempeña un papel fundamental en la síntesis de triglicéridos en mamíferos y se requiere para la supervivencia. Los ratones deficientes en DGAT2 son lipopénicos y mueren poco después del nacimiento, aparentemente debido a reducciones profundas en sustratos para el metabolismo energético y debido a la alteración de la función de barrera de la permeabilidad en la piel. (Farese, *et al*., J. Biol. Chem. (2004) 279: 11767).

Significativamente, los ratones Dgat1-/- son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y se mantienen delgados. Incluso cuando se les alimenta con una dieta con alto contenido en grasas (21% de grasas) los ratones Dgat1-/- mantienen pesos comparables a ratones alimentados con una dieta normal (4% de grasas) y tienen menores niveles de triglicéridos corporales totales. La resistencia a la obesidad en ratones Dgat1-/- no se debe a una disminución de la ingesta calórica, sino al resultado de aumento del gasto energético y disminución de la resistencia a la insulina y leptina (Smith, *et al*, Nature Genetics (2000) 25:87; Chen y Farese, Trends Cardiovasc. Med. (2000) 10: 188; y Chen, *et al*, J. Clin. Invest. (2002) 109:1049). Adicionalmente, los ratones Dgat1-/- tienen tasas reducidas de absorción de triglicéridos (Buhman, *et al*, J. Biol. Chem. (2002) 277:25474). Además del metabolismo de triglicéridos mejorado, los ratones Dgat1-/- también tienen un metabolismo de glucosa mejorado, con menores niveles de glucosa e insulina tras una carga de glucosa, en comparación con ratones de tipo natural (Chen y Farese, Trends Cardiovasc. Med. (2000) 10: 188).

El hallazgo de que múltiples enzimas contribuyen a la catálisis de la síntesis de triglicéridos a partir de diacilglicerol es significativo, ya que presenta la oportunidad de modular un mecanismo catalítico de esta reacción bioquímica para lograr resultados terapéuticos en un individuo con mínimos efectos secundarios adversos. Los compuestos que inhiben la conversión de diacilglicerol en triglicérido, por ejemplo, inhibiendo específicamente la actividad de DGAT1, encontrarán uso para la disminución de las concentraciones corporales y la absorción de triglicéridos para contrarrestar terapéuticamente los efectos patógenos provocados por el metabolismo anómalo de triglicéridos en obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes tipo II manifiesta, insuficiencia cardiaca congestiva y

aterosclerosis, y como consecuencia de terapia contra el cáncer.

Debido a la prevalencia cada vez mayor de la obesidad, diabetes tipo II, cardiopatía y cáncer en las sociedades de todo el mundo, existe una necesidad apremiante de desarrollar nuevas terapias para tratar y prevenir eficazmente estas enfermedades. Por tanto existe un interés en desarrollar compuestos que pueden inhibir posible y específicamente la actividad catalítica de DGAT, en particular DGAT1.

Actualmente, se ha encontrado inesperadamente que los compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora de DGAT, en particular actividad inhibidora de DGAT1, y por tanto pueden usarse para prevenir o tratar una enfermedad asociada con o mediada por DGAT tal como, por ejemplo, obesidad, diabetes tipo II, cardiopatía y cáncer. Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la estructura, en su actividad farmacológica, potencia farmacológica y/o perfil farmacológico.

También se ha encontrado inesperadamente que pueden usarse inhibidores de DGAT para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y por tanto los inhibidores de DGAT, en particular inhibidores de DGAT1, también pueden usarse para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una hormona de la saciedad, en particular GLP-1. El péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) es una hormona intestinal que estimula generalmente la secreción de insulina durante la hiperglucemia, suprime la secreción de glucagón, estimula la biosíntesis de (pro)insulina y desacelera el vaciado gástrico y la secreción de ácido. GLP-1 se secreta en células L en el intestino delgado y grueso tras la ingesta de grasas y proteínas. Se ha sugerido GLP-1, entre otras indicaciones, como posible agente terapéutico para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 no insulinodependiente así como trastornos metabólicos relacionados, tales como obesidad.

Por tanto, mediante el presente hallazgo, puede tratarse una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de GLP-1 con moléculas pequeñas (en comparación con moléculas grandes tales como proteínas o compuestos similares a proteínas, por ejemplo, análogos de GLP-1).

Técnica anterior antecedente

El documento WO 2006/034441 da a conocer derivados heterocíclicos y su uso como inhibidores de estearoil CoA desaturasa (inhibidores de SCD-1).

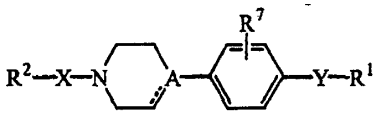
El documento WO 2006/086445 se refiere a una terapia de combinación de un inhibidor de SCD-1 y otro fármaco para tratar el aumento de peso adverso.

El documento WO 2006/004200 y el documento JP2007131584 se refieren a derivados de urea y amino que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO 2004/047755 se refiere a heterociclos que contienen nitrógeno bicíclicos condensados que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO 2005/072740 se refiere a una acción anorexígena de un compuesto que tiene actividad inhibidora de DGAT. Los documentos WO 2001/097810 y WO 2000/032582 dan a conocer compuestos similares para tratar obesidad, aterosclerosis y diabetes.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula



(I)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

X representa -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-, -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z-; -NR^x-C(=S)-Z-;

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6}; en el que cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con

hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcanodiilo C_{1-6} pueden estar reemplazados opcionalmente por alcanodiilo C_{1-6};

R^x representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;

R^1 representa adamantanilo; cicloalquilo C_{3-6}; $arilo^1$ o Het^1;

R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; alquilcarbonilamino C_{1-4}; -S(=O)$_p$-alquilo C_{1-4}; R^4R^3N-C(=O)-; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}; cicloalquil C_{3-6}-C(=O)-; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-; Het-O-;

R^3 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C_{1-4}; R^6R^5N-alquilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-4}; Het; Het-alquilo C_{1-4}; arilo; R^6R^5N-C(=O)-alquilo C_{1-4};

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4}; alquilcarbonilo C_{1-4};

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o

R^5 y R^6 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)$_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

R^7 representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -S(=O)$_p$-alquilo C_{1-4};

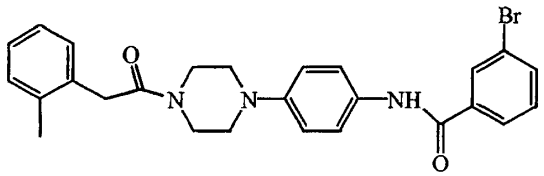
$arilo^1$ representa fenilo o fluorenilo; estando cada uno de dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo o alquiloxicarbonilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; amino; arilo; Het;

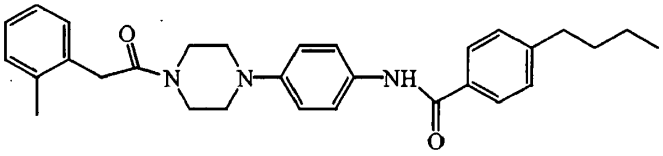
Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)$_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático, bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)$_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -S(=O)$_p$-alquilo C_{1-4};

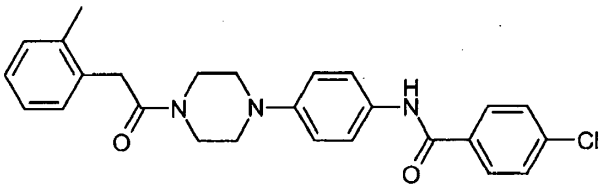
Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het;

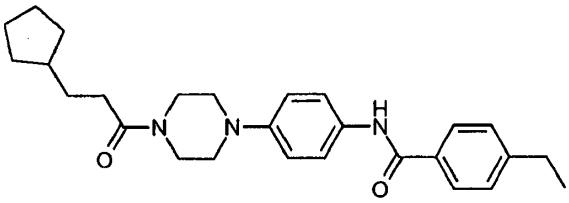
p representa 1 ó 2;

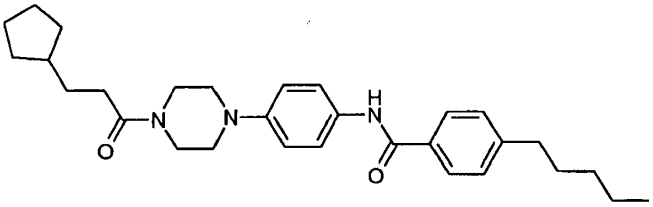
siempre que se excluyan los siguientes compuestos

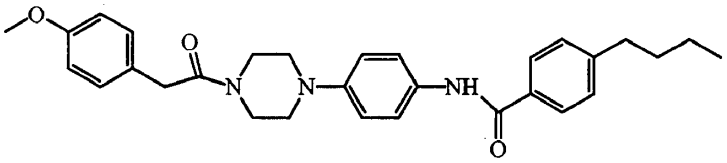


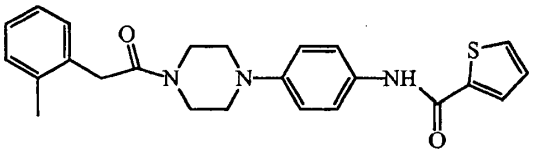


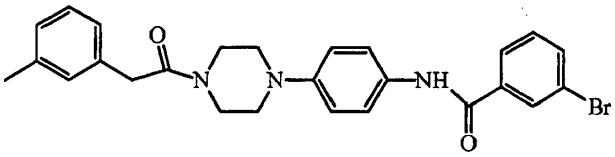


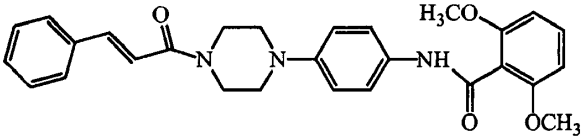


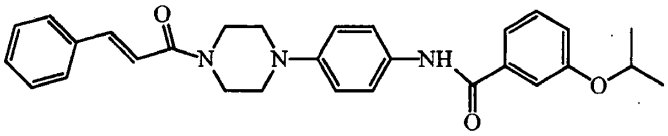


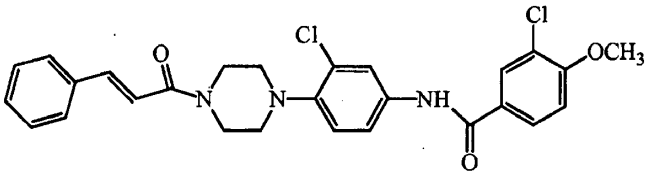


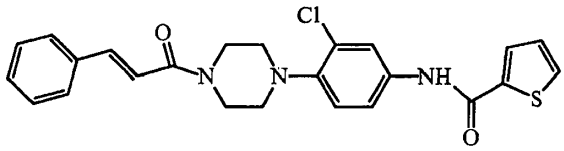


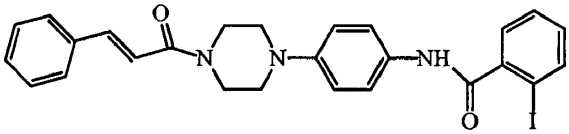


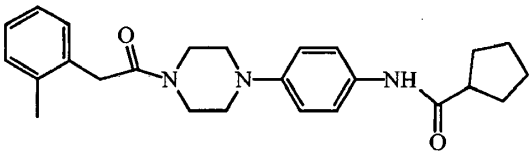












un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad medida por DGAT, en particular la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad medida por DGAT, en particular la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1, en particular la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de GLP-1.

Tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento alquilo C_{0-3} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 0 (entonces representa un enlace directo) hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; alquilo C_{1-2} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen 1 ó 2 átomos de carbono tales como metilo, etilo; alquilo C_{1-4} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C_{1-5} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 5 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C_{1-4} y pentilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C_{1-6} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C_{1-4} y para alquilo C_{1-5} y hexilo, 2-metilpentilo y similares; alcanodiilo C_{1-6} define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodiilo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo o 1,4-butilideno, 1,5-pentanodiilo y similares; alquenilo C_{2-6} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de

carbono y que tienen un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 3-metilbutenilo y similares; alquenodiilo C_{2-6} define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tal como 1,2-etenodiilo, 1,3-propenodiilo, 1,4-butenodiilo, 1,5-pentenodiilo y similares; alquinodiilo C_{2-6} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace tal como 1,2-etinodiilo, 1,3-propinodiilo, 1,4-butinodiilo, 1,5-pentinodiilo y similares; cicloalquilo C_{3-6} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, polihaloalquilo C_{1-6} como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más tal como, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 5 átomos de halo, por ejemplo, metilo sustituido con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-trifluoro-etilo y similares. En el caso en el que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo C_{1-6} dentro de la definición de polihaloalquilo C_{1-6}, pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se usa en el presente documento anteriormente, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre. Oxo significa =O.

El radical Het tal como se definió anteriormente en el presente documento puede ser un heterociclo no aromático o aromático monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático bi o tricíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N. El radical Het^1 puede ser un heterociclo no aromático o aromático monocíclico opcionalmente sustituido tal como se define en las reivindicaciones. Los ejemplos de tales heterociclos monocíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a, heterociclos no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclicos tales como, por ejemplo azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropirazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, hexahidrodiazepinilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo y similares. Los ejemplos de tales heterociclos bicíclicos o tricíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a, heterociclos no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos de 8 a 17 miembros bicíclicos o tricíclicos tales como por ejemplo decahidroquinolinilo, octahidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopiranilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo; isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares. Sustituyentes opcionales para los heterociclos Het son hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}. Sustituyentes opcionales para sustituyentes Het^1 son hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het.

Ejemplos de un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N en la definición de R^2 son piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

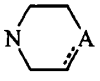
Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente (por ejemplo arilo, Het), cada definición es independiente.

El término Het o Het^1 pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1H-pirrolilo y 2H-pirrolilo.

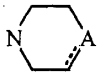
Los carbociclos o heterociclos cubiertos por ejemplo por los términos arilo, arilo[1], Het, Het[1] o R^3 pueden estar unidos a la parte restante de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono de anillo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Por tanto, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

Las líneas dibujadas desde los sustituyentes en los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

Cuando X se define, por ejemplo, como $-NR^x-C(=O)-$, esto significa que el nitrógeno de NR^x está unido al sustituyente R^2 y el átomo de carbono de C(=O) está unido al nitrógeno del anillo



Por tanto, la parte izquierda del radical bivalente en la definición de X está unida al sustituyente R^2 y la parte derecha del radical bivalente en la definición de X está unida al resto de anillo



Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Aunque tales formas no se indican de manera explícita en la fórmula anterior se pretende que se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones tales como, por ejemplo, para R^3 y R^4, se prevén todas las combinaciones posibles que son químicamente posibles.

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento comprendan las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estos últimos pueden obtenerse de manera conveniente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal terapéuticamente activas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento también comprendan las formas de sal de adición de amina o metal terapéuticamente activas no tóxicas (formas de sal de adición de base) que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las formas de sal de adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que pueden formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haluro de

arilo, haluro de alquilcarbonilo C_{1-6}, haluro de arilcarbonilo o haluro de aril-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactantes con buenos grupos salientes tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo C_{1-6}, metanosulfonatos de alquilo C_{1-6}, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo C_{1-6}. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Se pretende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprendan los compuestos de fórmula (1) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario están oxidados para dar el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales y solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

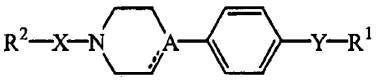
El término “formas estereoquímicamente isoméricas” tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden presentar los compuestos de fórmula (I), y sus *N*-óxidos, sales o solvatos. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales o solvatos, sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z). En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos (parcialmente) saturados bivalentes pueden tener la configuración o bien *cis* o bien *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (*entgegen*, en lados opuestos del plano) o Z (*zusammen*, en el mismo lado del plano) en dicho doble enlace. Un experto en la técnica conoce bien los términos cis, trans, R, S, E y Z. Obviamente se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral asignado con la menor numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [*R**,*R**] o [*R**,*S**], en los que el primer *R** se especifica siempre como el centro de referencia y [*R**,*R**] indica centros con la misma quiralidad y [*R**,*S**] indica centros de diferente quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral asignado con la menor numeración en la molécula tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el descriptor estereoquímico podría especificarse como *S*-[*R**,*S**]. Si se usan “α” y “β”: la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el menor número de anillo, está arbitrariamente siempre en la posición “α” del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos en relación con la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina “α”, si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o “β”, si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

Los compuestos de (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de la misma mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Siempre que se use a continuación en el presente documento, el término “compuestos de fórmula (I)” o cualquier subgrupo de los mismos, se pretende que incluya también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus formas estereoquímicamente isoméricas y sus solvatos. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Una primera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula



(I)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

X representa $-NR^x-C(=O)-$; $-Z-C(=O)-$; $-Z-NR^xC(=O)-$; $-C(=O)-Z-$; $-NR^x-C(=O)-Z-$; $-C(=S)-$; $-NR^x-C(=S)-$; $-Z-C(=S)-$; $-Z-NR^x-C(=S)-$; $-C(=S)-Z-$; $-NR^x-C(=S)-Z-$;

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6}; en el que cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

Y representa $-C(=O)-NR^x-$ o $-NR^x-C(=O)-$;

R^1 representa cicloalquilo C_{3-6}; arilo[1] o Het[1];

R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; $R^4R^3N-C(=O)-$; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}; cicloalquil C_{3-6}-$C(=O)-$; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-$C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-$C(=O)-$; Het-$O-$;

R^3 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C_{1-4}; R^6R^5N-alquilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-4}; Het; arilo; $R^6R^5N-C(=O)$-alquilo C_{1-4};

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4}; alquilcarbonilo C_{1-4};

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o

R^5 y R^6 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4};

arilo[1] representa fenilo o fluorenilo; estando cada uno de dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; amino; arilo; Het;

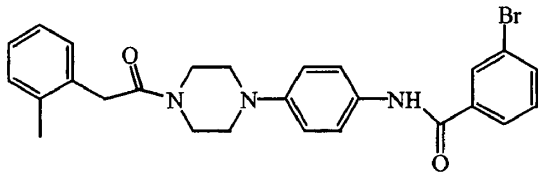
Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático, bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino;

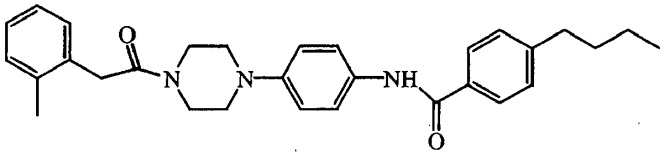
-S(=O)$_p$-alquilo C_{1-4};

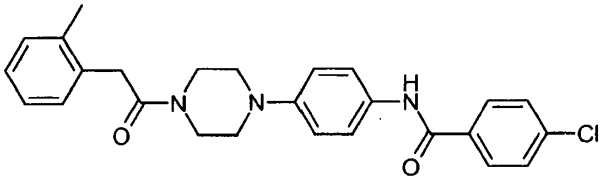
Het[1] representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het;

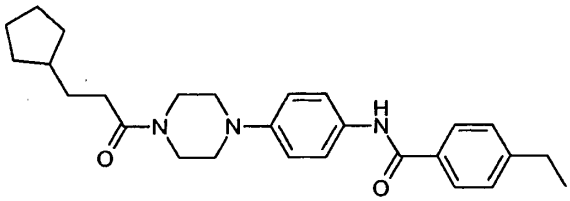
p representa 1 ó 2;

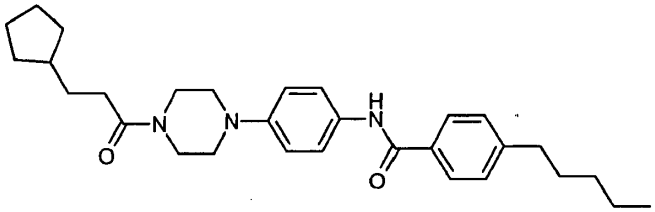
siempre que se excluyan los siguientes compuestos

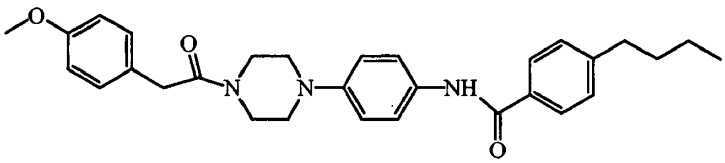


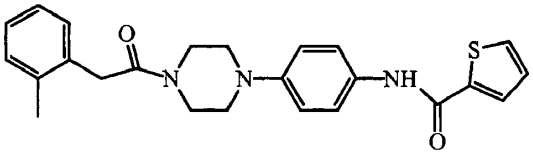


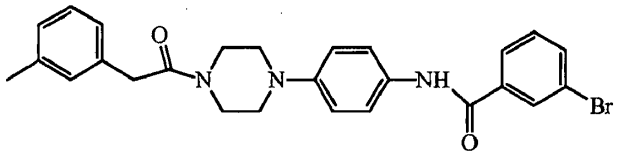


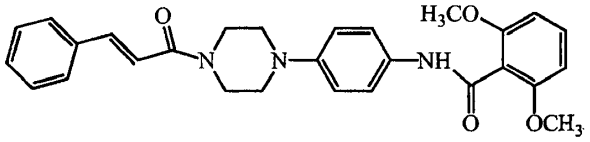


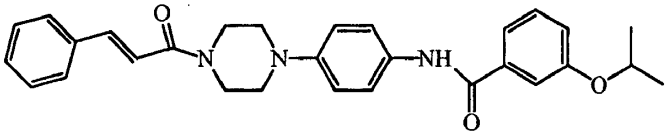


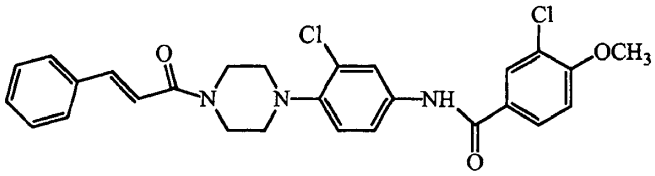


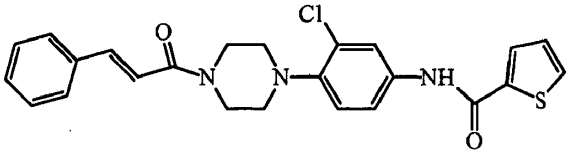


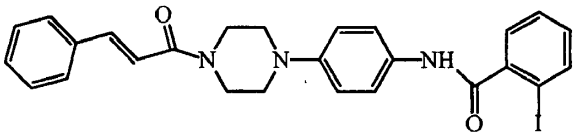


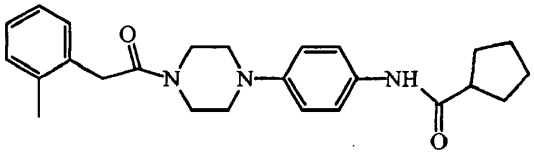












un *N*-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

Una segunda realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que X representa -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^{x}C(=O)-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=S)-; en particular en la que X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^{x}C(=O)-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=S)-; más en particular en la que X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; incluso más en particular X representa -NR^x-C(=O)- o -Z-NR^x-C(=O)-; o X representa -NR^x-C(=O)- o -Z-C(=O)-. O X representa -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^{x}C(=O)-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-.

Una tercera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que A representa N.

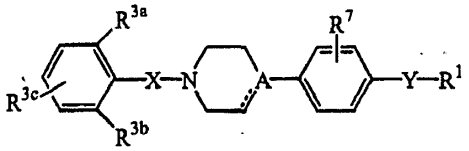
Una cuarta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que A representa CH, en particular en la que A representa CH y la línea de puntos no representa un enlace.

Una quinta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que R^1 representa arilo^1 o Het^1; en particular fenilo opcionalmente sustituido, fluorenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático o aromático monocícico opcionalmente sustituido que contiene al menos un

heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de S o N; más en particular fenilo o fluorenilo, estando dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente de oxo, carboxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo o alquiloxicarbonilo C_{1-4}, alquiloxilo C_{1-6}, alquiloxicarbonilo C_{1-6}, amino, arilo o Het; o un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5 ó 6 miembros, tal como por ejemplo azetidinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, estando dicho heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes independientemente de hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquiloxicarbonilo C_{1-6}, arilo o Het.

Una sexta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N tal como por ejemplo piridilo, en los que dicho fenilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes, seleccionándose preferiblemente cada sustituyente independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, alquiloxilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquiloxicarbonilo C_{1-6}, nitro, amino, mono o di(alquil C_{1-4})amino, ariloxilo, R^4R^3N-alquilo C_{1-6}, Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

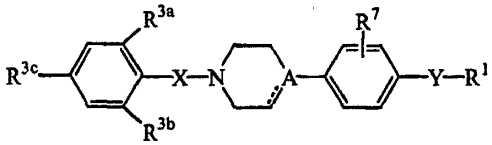
Una séptima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I')



(I')

en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; R^4R^3N-C(=O)-; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-; Het-O-.

Una octava realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I")



(I")

en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; R^4R^3N-C(=O)-; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-; Het-O-.

Una novena realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I') o (I") y en los que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente halo, alquilo C_{1-6} o alquiloxilo C_{1-6}; en particular halo o alquilo C_{1-6}; más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo, más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan cloro.

Una décima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I') o (I") y en los que R^{3c} representa amino;

mono o di(alquil C_{1-4})amino; R^4R^3N-C(=O)-; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; Het-C(=O)- o Het-alquilo C_{1-4}; o R^{3c} representa hidrógeno.

Una undécima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que p representa 2.

Una duodécima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que Z representa alcanodiilo C_{1-6} o alcanodiilo C_{2-6}, en particular alcanodiilo C_{1-6}, más en particular $-CH_2-$.

Una decimotercera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que R^x representa hidrógeno.

Una decimocuarta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que Y representa $-NR^x$-C(=O)-.

Una decimoquinta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que Y representa -C(=O)-NR^x-.

Una decimosexta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que R^7 representa hidrógeno.

Una decimoséptima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que R^7 representa halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo; en particular halo.

Una decimoctava realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo C_{1-6}, polihaloalquilo C_{1-6} o alquiloxicarbonilo C_{1-6}.

Una decimonovena realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N, en particular N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo; o alquilo C_{1-6}.

Una vigésima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que se aplican una o más de, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

a) X representa $-NR^x$-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; o $-NR^x$-C(=S)-;

b) R^1 representa $arilo^1$ o Het^1;

c) R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, alquiloxilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquiloxicarbonilo C_{1-6}, nitro, amino, mono o di(alquil C_{1-4})amino, ariloxilo;

d) A representa N;

e) A representa CH;

f) Z representa alcanodiilo C_{1-6} o alcanodiilo C_{2-6};

g) R^x representa hidrógeno.

h) arilo^1 representa fenilo o fluorenilo, estando dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_{1-6};

i) Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5 ó 6 miembros, tal como por ejemplo azetidinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, estando dicho heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquiloxicarbonilo C_{1-6}, arilo o Het;

j) Y representa -NR^x-C(=O)-;

k) R^7 representa hidrógeno.

Una vigesimoprimera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en la que se aplican una o más de, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

a) A representa CH;

b) A representa N;

c) la línea de puntos representa un enlace en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

d) la línea de puntos no representa un enlace en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

e) X representa -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^{x}C(=O)-; -NR^x-C(=S)-;

f) Z representa alcanodiilo C_{1-6};

g) R^x representa hidrógeno;

h) Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;

i) R^1 representa arilo^1 o Het^1;

j) R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular de uno a cuatro sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; alquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiltio C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; nitro; mono o di(alquil C_{1-4})amino; R^{4}R^{3}N-alquilo C_{1-6}; ariloxilo; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4};

k) R^3 representa alquilo C_{1-4};

l) R^4 representa alquilo C_{1-4};

m) R^7 representa hidrógeno o halo;

n) arilo representa fenilo o fenilo sustituido con halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6};

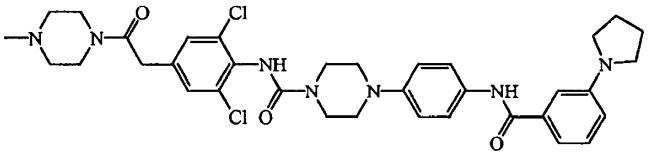
o) arilo^1 representa fenilo o fluorenilo; estando cada uno de dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo o alquiloxicarbonilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; amino; arilo; Het;

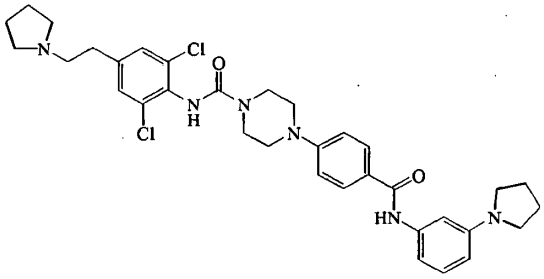
p) Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)$_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo o alquilo C_{1-6};

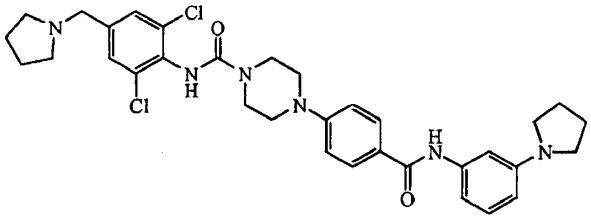
q) Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het;

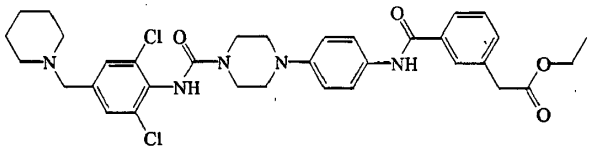
r) p representa 2.

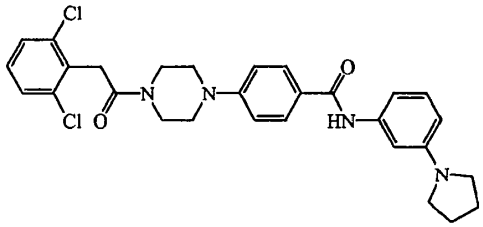
Se seleccionan compuestos preferidos de fórmula (I) de

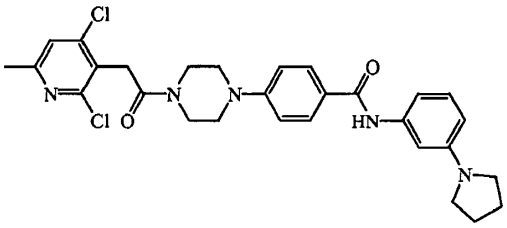


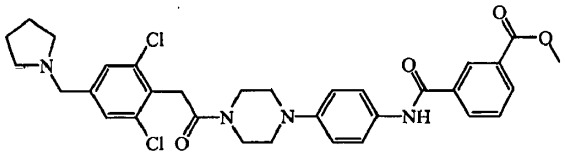








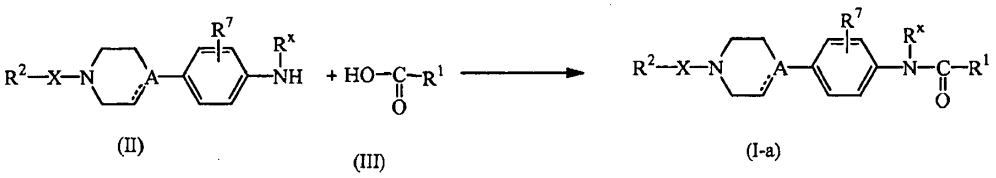




un *N*-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

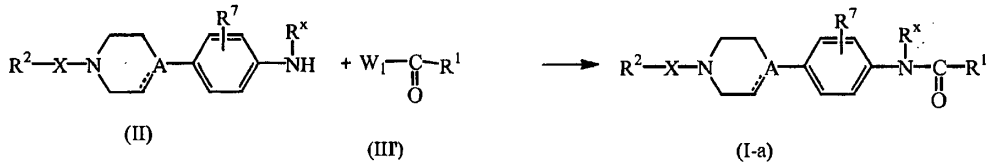
En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Y representa -NR^{x}-C(=O)-, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-

metilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina.

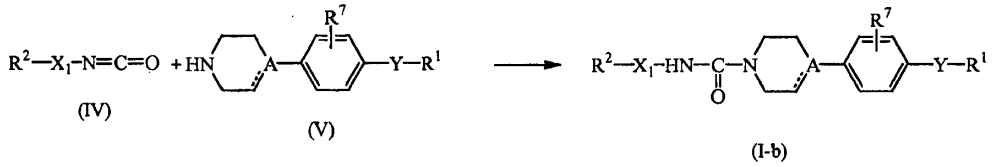


Puede realizarse la reacción anterior como una reacción de síntesis rápida usando para ello reactivos apropiados bien conocidos para la síntesis rápida, tales como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC) unidos a un portador apropiado, por ejemplo poliestireno. Además para la purificación de la mezcla de reacción, pueden usarse reactivos de síntesis rápida apropiados, tales como por ejemplo polímero de 1-etenil-4-(isocianatometil)-benceno con etenilbenceno.

También pueden prepararse compuestos de fórmula (I-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III') en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano

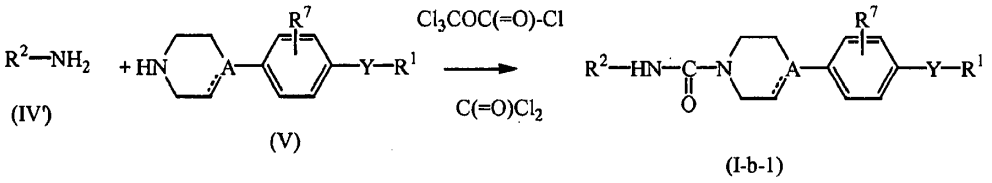


También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que X representa X_1-NH-C(=O)-, representando X_1 un enlace directo o Z, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano o un alcohol, por ejemplo metanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina. Los productos intermedios de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse haciendo reaccionar R^2-X_1-NH_2 con fosgeno en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

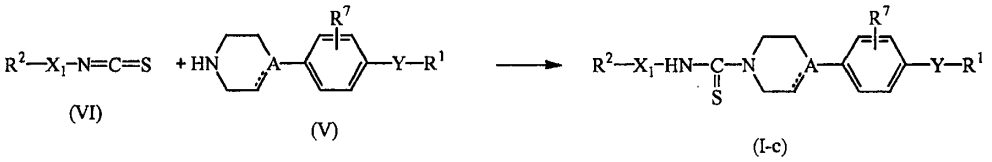


También puede realizarse la reacción anterior como una reacción de síntesis rápida usando para ello reactivos apropiados bien conocidos para la síntesis rápida, tales como por ejemplo para la purificación de la mezcla de reacción, puede usarse polímero de 1-etenil-4-(isocianatometil)-benceno con etenilbenceno y tris-2-aminoetilamina unido a poliestireno.

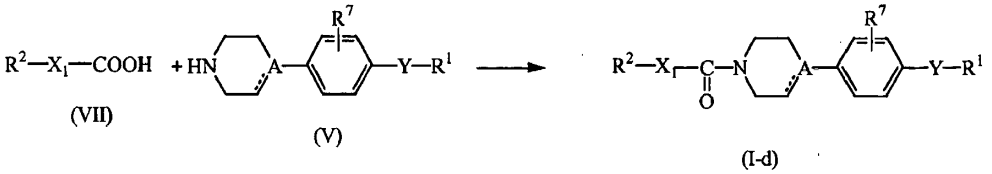
Pueden prepararse compuestos de fórmula (I-b) en la que X_1 representa un enlace directo, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-b-1), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV') con $Cl_3COC(=O)$-Cl o $C(=O)Cl_2$, opcionalmente en presencia de HCl en dietil éter, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o acetonitrilo, seguido por reacción con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina o *N,N*-diisopropil-etanamina.



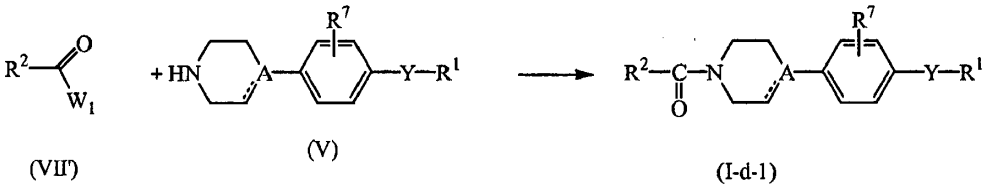
Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que X representa X_1-NH-C(=S)-, representando X_1 un enlace directo o Z, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-c), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano.



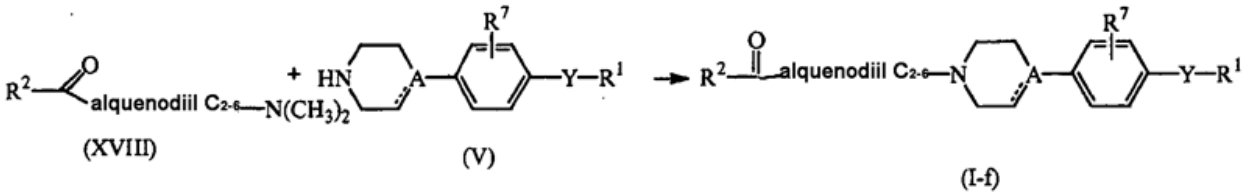
Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que X representa X_1-NH-C(=S)-, representando X_1 un enlace directo o Z, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-d), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-metilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina. También puede realizarse esta reacción de un producto intermedio de fórmula (VII) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo Cl-C(=O)-C(=O)-Cl, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.



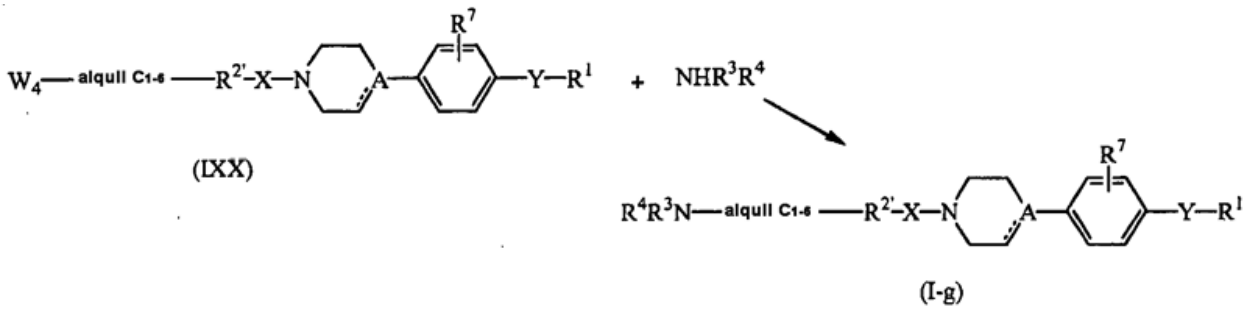
Pueden prepararse compuestos de fórmula (I-d) en la que X_1 representa un enlace directo, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-d-1), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII') en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N-metilmorfolina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.



Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(=O)-alquenodiil C_{2-6}-, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-f), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVIII) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

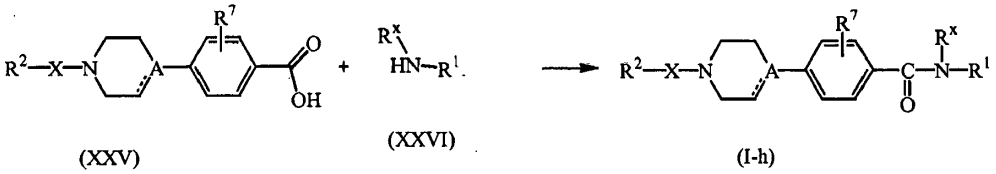


Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que R^2 está sustituido con R^4R^3N-alquilo C_{1-6}, estando dicho R^2 representado por -$R^{2'}$-alquil C_{1-6}-NR^3R^4 y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-g), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IXX) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo CH_3-S(=O)$_2$-O-, con NHR^3R^4 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IXX) haciendo reaccionar los derivados de OH correspondientes con CH_3-S(=O)$_2$-Cl en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

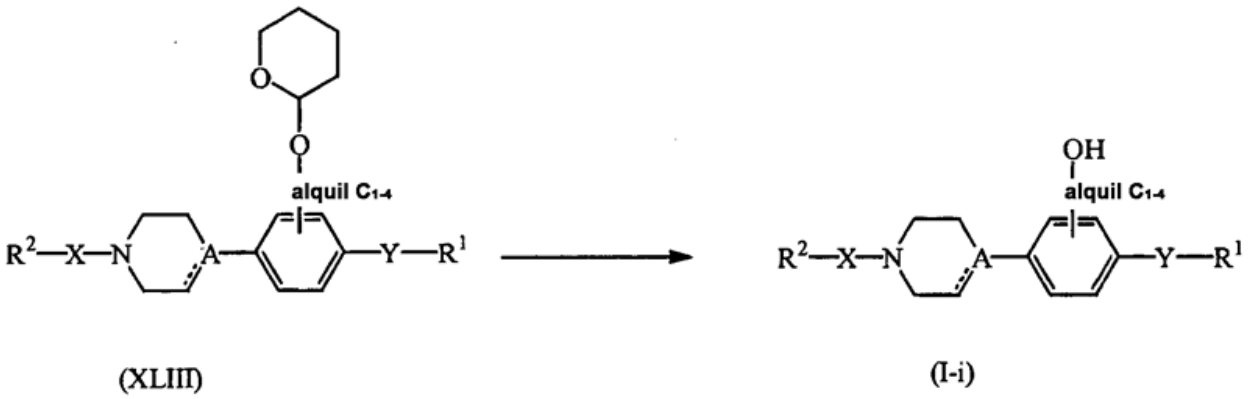


Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que el sustituyente R^1 está sustituido con amino a partir del compuesto correspondiente en el que la función amino se protege mediante un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo butiloxicarbonilo terciario, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Pueden prepararse dichos compuestos protegidos según el protocolo de síntesis descrito anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I) partiendo de un producto intermedio de fórmula (II).

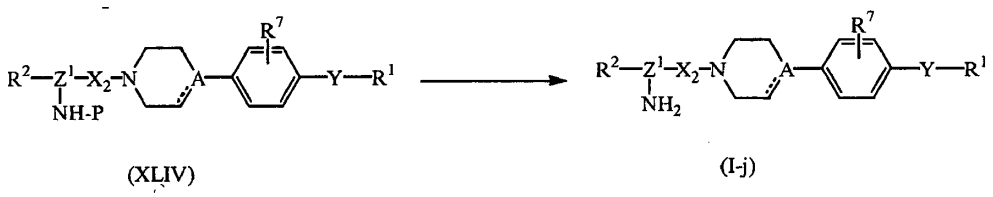
Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Y representa -C(=O)-NR^x-, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-h), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXV) con un producto intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de DECP, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina o *N,N*-diisopropil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o acetonitrilo.



Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que R^7 representa alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-i), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XLIII) con un ácido apropiado, tal como por ejemplo HCl y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo 2-propanol.



Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que X contiene Z^1, siendo dicho Z^1 Z sustituido con amino, estando dicho X representado por $Z^1(NH_2)$-X_2, en el que X_2 representa la parte restante del elemento de unión X, y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-j), desprotegiendo un producto intermedio de fórmula (XLIV) en la que P representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.



(XLIV) (I-j)

Pueden prepararse además los compuestos de fórmula (I) convirtiendo compuestos de fórmula (I) entre sí según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Pueden convertirse los compuestos de fórmula (I) en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Puede llevarse a cabo dicha reacción de *N*-oxidación haciendo reaccionar generalmente el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halosustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarbo-peroxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidro-peróxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 no está sustituido, en un compuesto en el que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquil C_{1-4}-$S(=O)_p$-, mediante reacción con alquil C_{1-4}-$S(=O)_p$-W_2 en el que W_5 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquiloxicarbonilo C_{1-6}, en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente carboxilo, mediante reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

También pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquiloxicarbonilo C_{1-6}, en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente CH_2-OH, mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiBH, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano.

También pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquiloxicarbonilo C_{1-6}, en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 no está sustituido mediante reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y similares.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquil-C_{1-5}-carbonilo, en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquil C_{1-5}-CH(OH)-, mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo $NaBH_4$, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente alquiloxilo C_{1-6}, en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente OH, mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo BBr_3, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o dicloroetano.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente carboxilo, en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^2 contiene un sustituyente Het-C(=O)- en el que Het representa un heterociclo saturado monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N, estando unido dicho heterociclo mediante el átomo de N al grupo C(=O), mediante reacción con dicho heterociclo en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI),

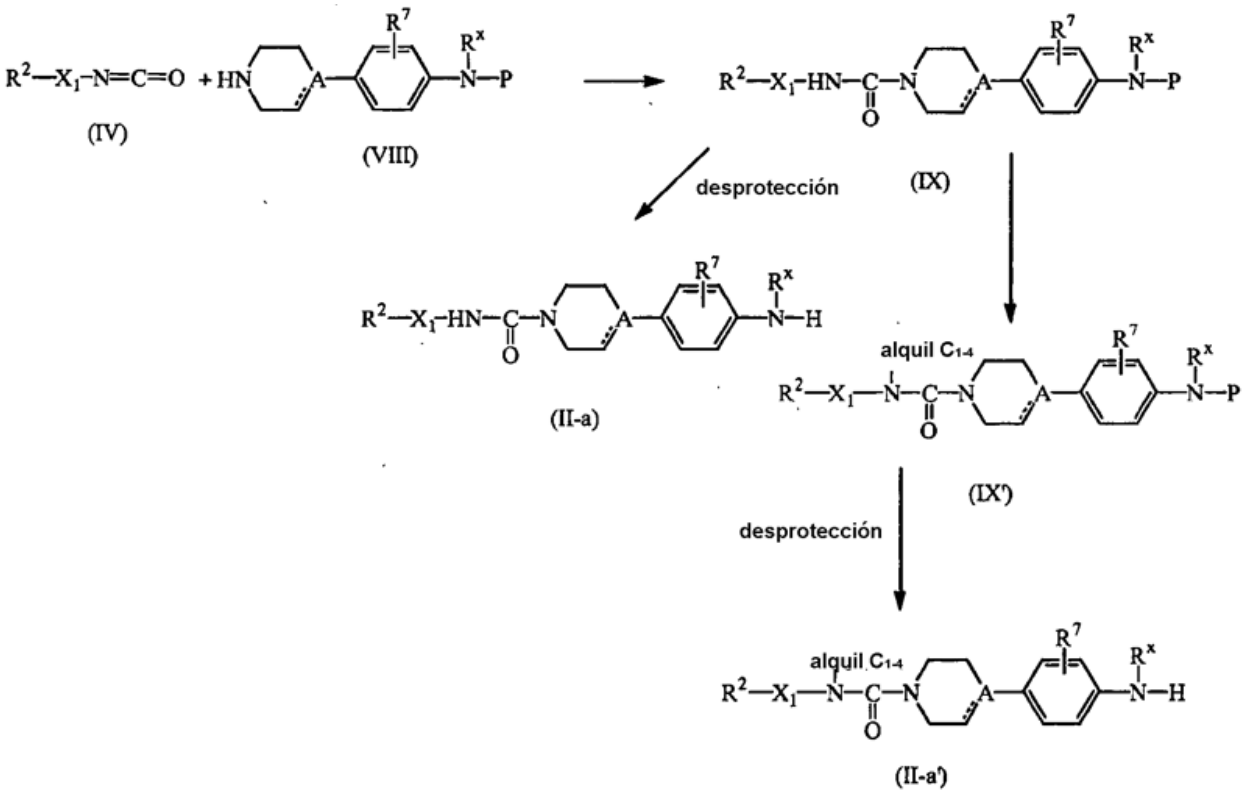
3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-metilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU) o 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina. También puede realizarse esta reacción como una reacción de síntesis rápida usando para ello reactivos apropiados bien conocidos para la síntesis rápida, tales como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonildiimidazol (CDI), unidos a un portador apropiado, por ejemplo poliestireno. Además para la purificación de la mezcla de reacción, pueden usarse reactivos de síntesis rápida apropiados, tal como por ejemplo polímero de 1-etenil-4-(isocianatometil)-benceno con etenilbenceno.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse los diastereoisómeros mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos quiral y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervengan se produzcan de manera estereoespecífica.

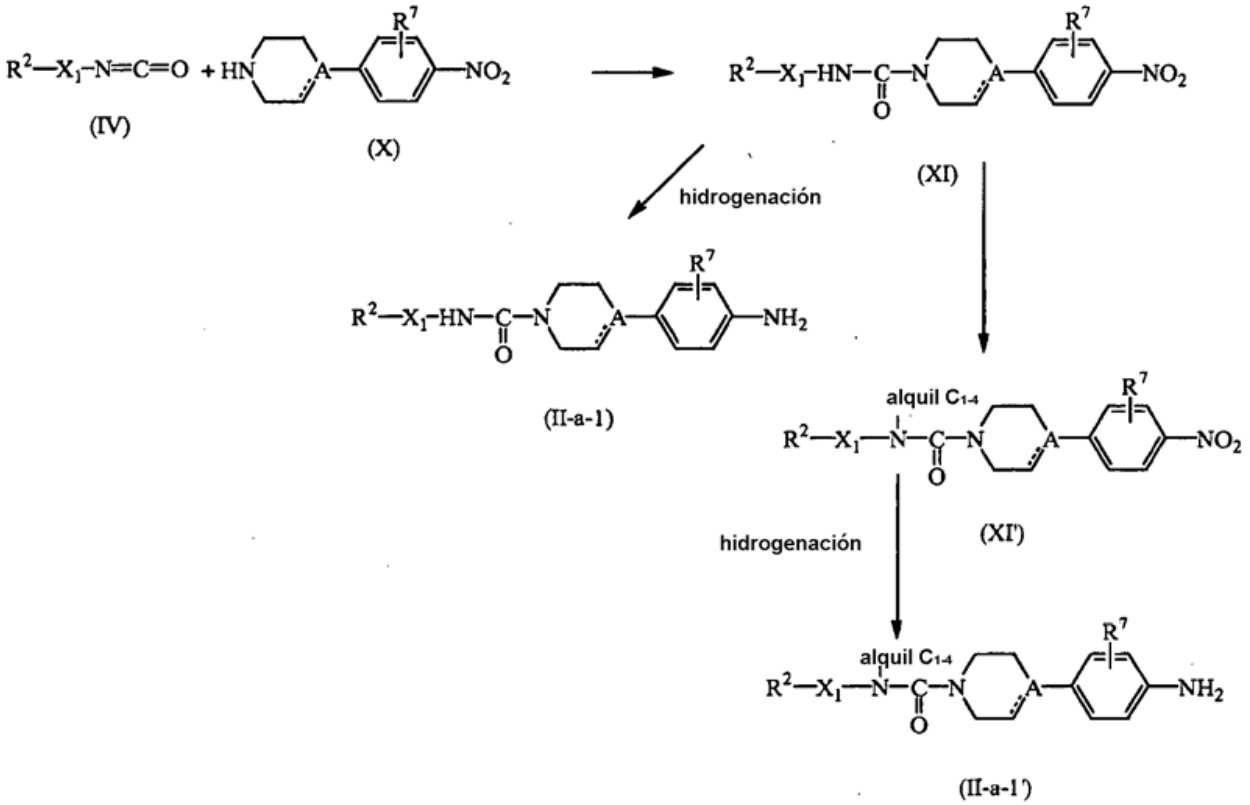
Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y productos intermedios implica cromatografía de líquidos o cromatografía de FSC (fluidos supercríticos), en particular usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica.

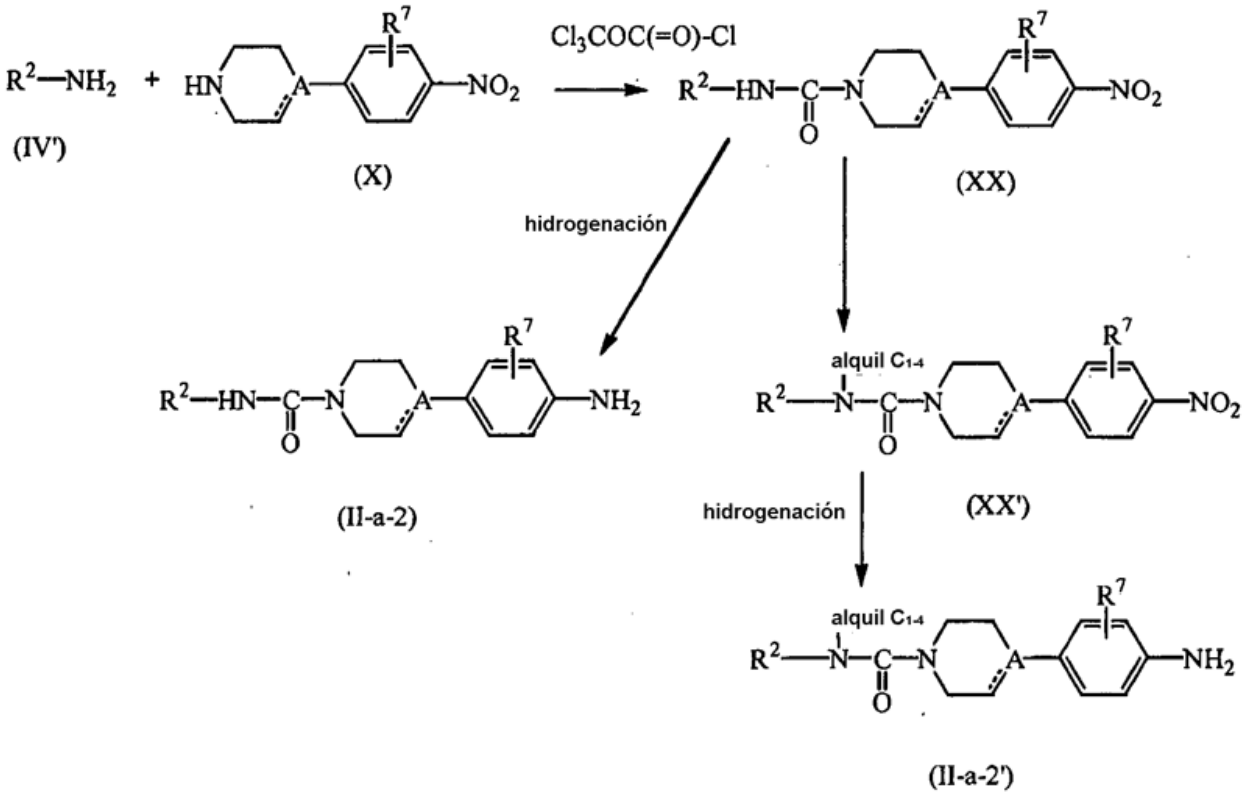
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) en la que X representa X_1-NH-C(=O)-, representando X_1 un enlace directo o Z, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (VIII) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo butiloxicarbonilo terciario, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, seguido por desproteger el producto intermedio resultante de fórmula (IX) en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Antes de realizar la reacción de desprotección, puede convertirse opcionalmente el producto intermedio de fórmula (IX) en un producto intermedio de fórmula (IX') mediante reacción con haluro de alquilo C_{1-4}, por ejemplo CH_3I, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.



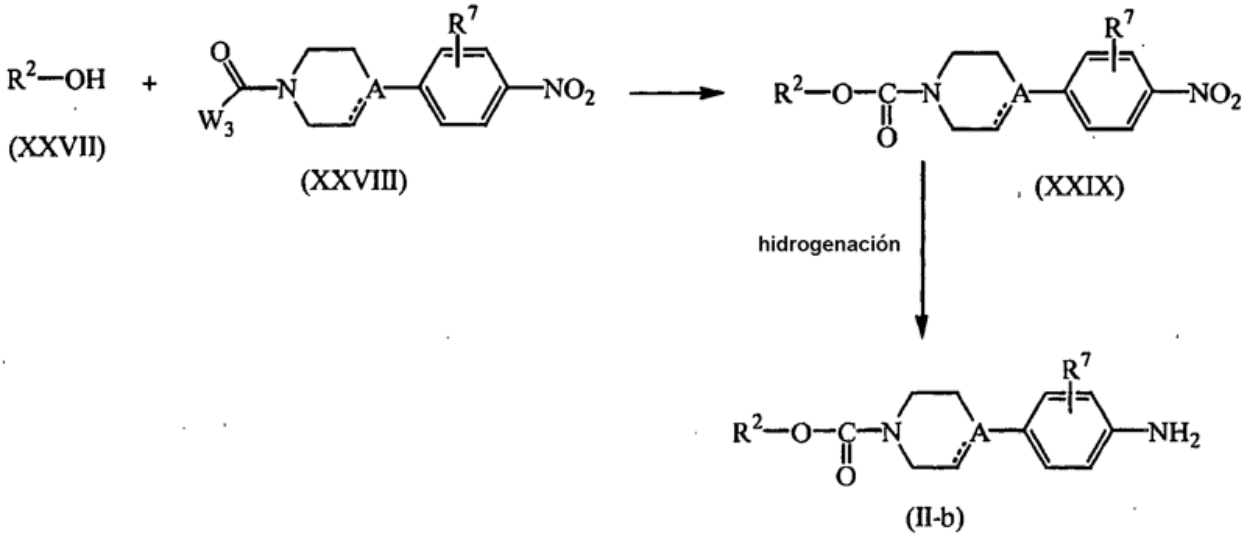
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II-a) en la que R^x representa hidrógeno, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-a-1), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (X) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, seguido por hidrogenar (H_2 o $N_2H_4.H_2O$) el producto intermedio resultante de fórmula (XI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón o níquel Raney, opcionalmente un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol. Antes de realizar la reacción de hidrogenación, puede convertirse opcionalmente el producto intermedio de fórmula (XI) en un producto intermedio de fórmula (XI') mediante reacción con haluro de alquilo C_{1-4}, por ejemplo CH_3I, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II-a) en la que R^x representa hidrógeno y en la que X_1 representa un enlace directo, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-a-2), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV') con $Cl_3COC(=O)$-Cl seguido por reacción con un producto intermedio de fórmula (X) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, seguido por hidrogenar (H_2 o $N_2H_4.H_2O$) el producto intermedio resultante de fórmula (XX) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón níquel Raney, opcionalmente un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol. Antes de realizar la reacción de hidrogenación, puede convertirse opcionalmente el producto intermedio de fórmula (XX) en un producto intermedio de fórmula (XX') mediante reacción con haluro de alquilo C_{1-4}, por ejemplo CH_3I, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

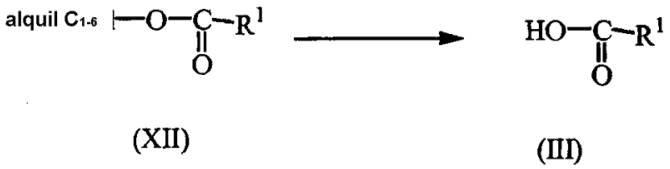


Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) en la que X representa -O-C(=O)-, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXVII) con un producto intermedio de fórmula (XXVIII) en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, en presencia de NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, seguido por hidrogenar el producto resultante de fórmula (XXIX) en una etapa siguiente en presencia de H_2, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo ácido acético.

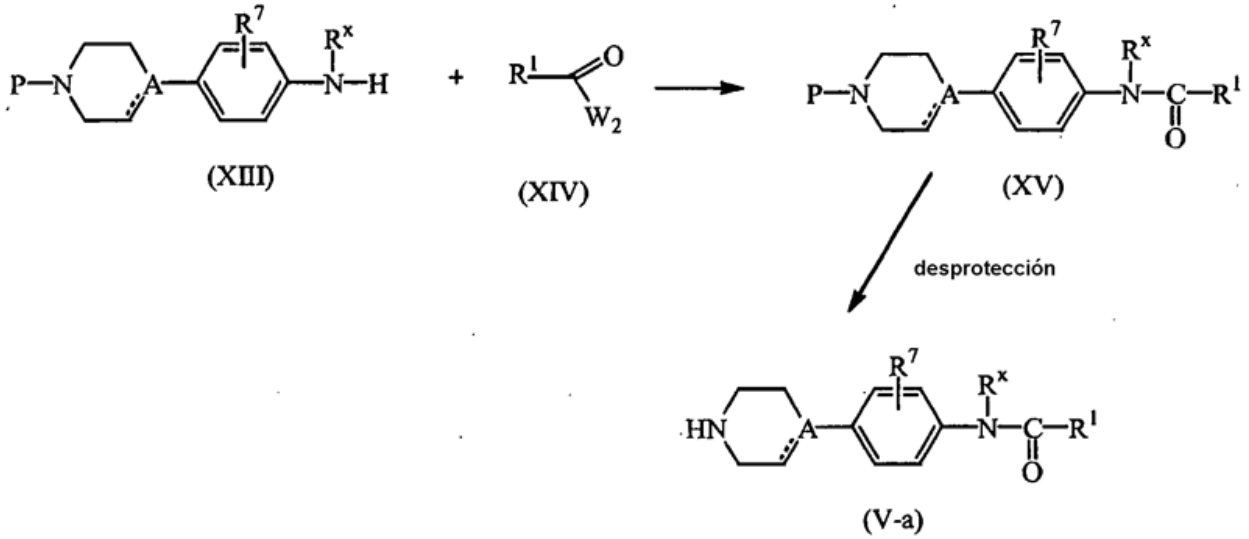


Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) hidrolizando un producto intermedio de fórmula (XII) con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua, tetrahidrofurano, dioxano o un alcohol, por ejemplo metanol. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XII) en la que R^1 representa Het^1 en el que dicho Het^1 es un heterociclo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, haciendo reaccionar el heterociclo protegido con fenilo opcionalmente sustituido en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, en presencia de un ligando de catalizador adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-(1,5-pentanodiil)-bis[1,1'-difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio, y un

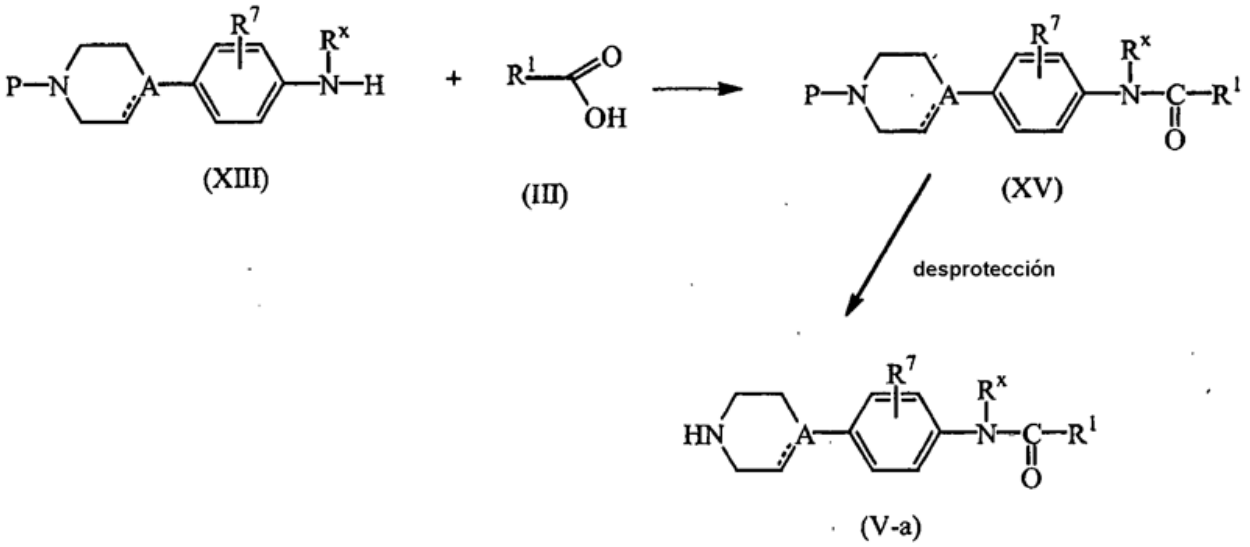
disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N*-metil-pirrolidin-2-ona o haciendo reaccionar el heterociclo opcionalmente sustituido con fenilo opcionalmente sustituido que porta un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, yodo y similares, o un heterociclo opcionalmente sustituido que porta un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, yodo y similares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, en presencia de un ligando de catalizador adecuado, tal como por ejemplo 1,3-propanodiilbis[difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo acetato de potasio o carbonato de cesio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N*-metilpirrolidin-2-ona.



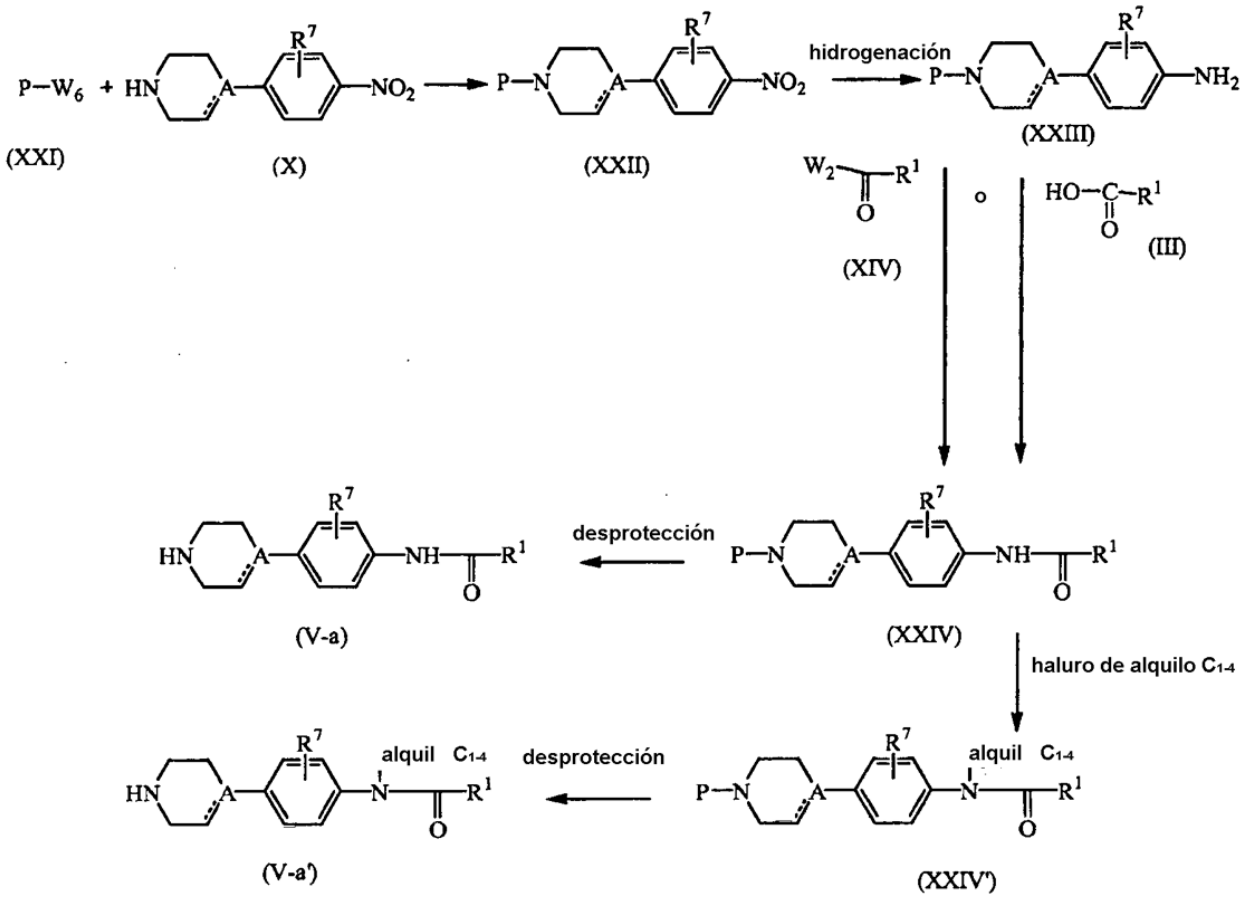
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V) en la que Y representa -NR^x-C(=O)-, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (V-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo bencilo, con un producto intermedio de fórmula (XIV) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, seguido por desproteger el producto intermedio resultante de fórmula (XV) con H_2 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y/o un alcohol adecuado, por ejemplo metanol.



También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo cloruro de oxalilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o *N,N*-dimetilformamida, seguido por desproteger el producto intermedio resultante de fórmula (XV) con H_2 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y/o un alcohol adecuado, por ejemplo metanol. También puede realizarse la desprotección en presencia de éster de ácido 1-cloroetilcarbonoclorídico como agente de desprotección en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo dicloroetano y un alcohol, por ejemplo metanol.



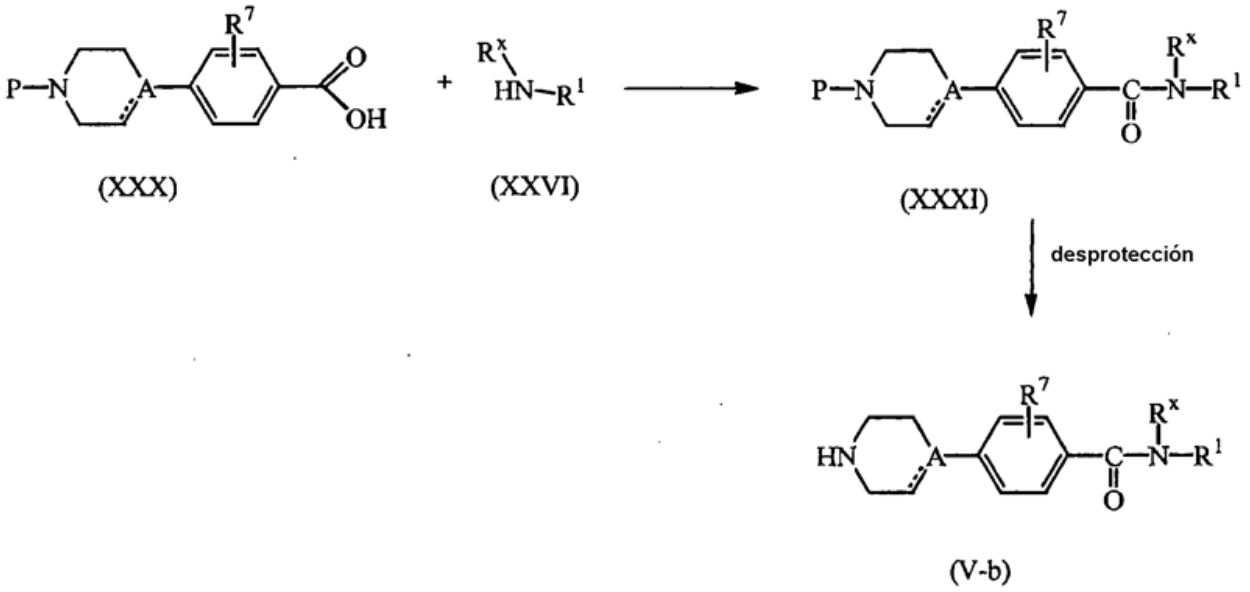
También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V-a), según el siguiente esquema de reacción en el que un producto intermedio de fórmula (XXI) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo benciloxicarbonilo o butiloxilo terciario o bencilo, y en la que W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (X) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo $NaHCO_3$, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XXII), seguido en una etapa siguiente por hidrogenar (H_2) dicho producto intermedio de fórmula (XXII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y un alcohol, por ejemplo metanol, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XXIII). En una etapa siguiente, se hace reaccionar dicho producto intermedio de fórmula (XXIII) con un producto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo $NaHCO_3$, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XXIV), que se desprotege en una etapa siguiente en presencia de H_2, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol; o en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o dioxano; o en presencia de formiato de amonio, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.



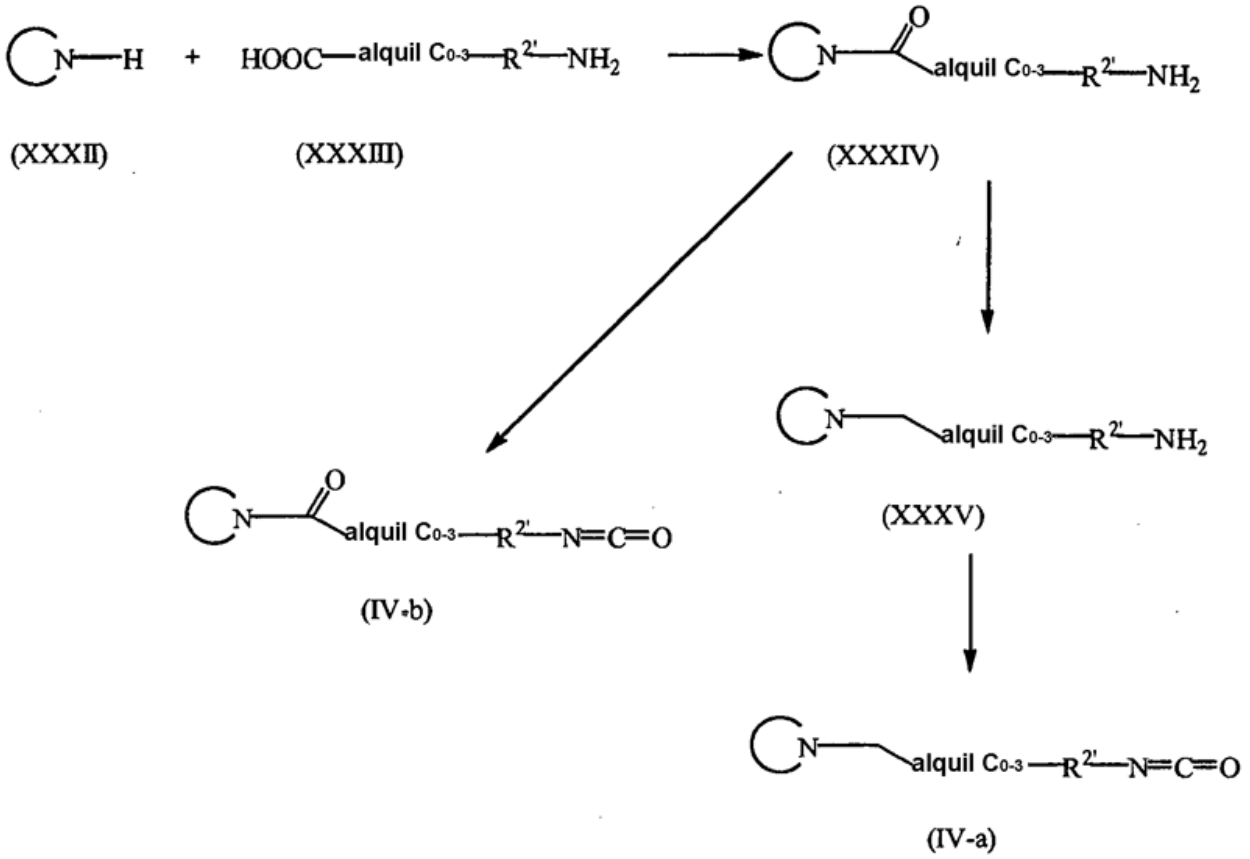
En el esquema de reacción anterior, el producto intermedio de fórmula (XXIII) también puede hacerse reaccionar con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo $SOCl_2$ o Cl-C(=O)-C(=O)-Cl, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina o *N,N*-diisopropil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o *N,N*-dimetilformamida. O un producto intermedio de fórmula (III) puede hacerse reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XXIII) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina. El producto intermedio de fórmula (XXIV) también puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo C_{1-4}, por ejemplo CH_3I, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, para formar un producto intermedio de fórmula (XXIV') que puede desprotegerse según el protocolo descrito anteriormente para dar como resultado un producto intermedio de fórmula (V-a').

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V) en la que Y representa -C(=O)-NR^X- estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (V-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXX) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo bencilo o butiloxicarbonilo terciario, con un producto intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina, seguido por desproteger el producto intermedio resultante de fórmula (XXXI) con H_2, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol, o mediante desprotección con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, ácido

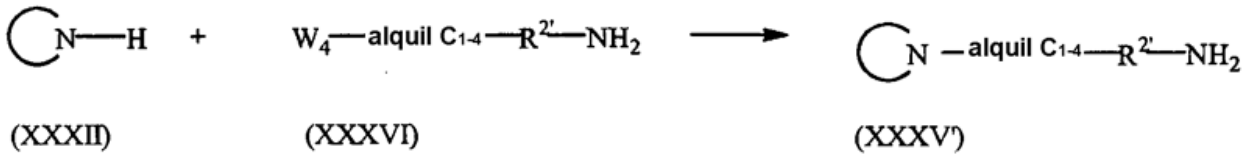
trifluoroacético y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo isopropanol, o diclorometano.



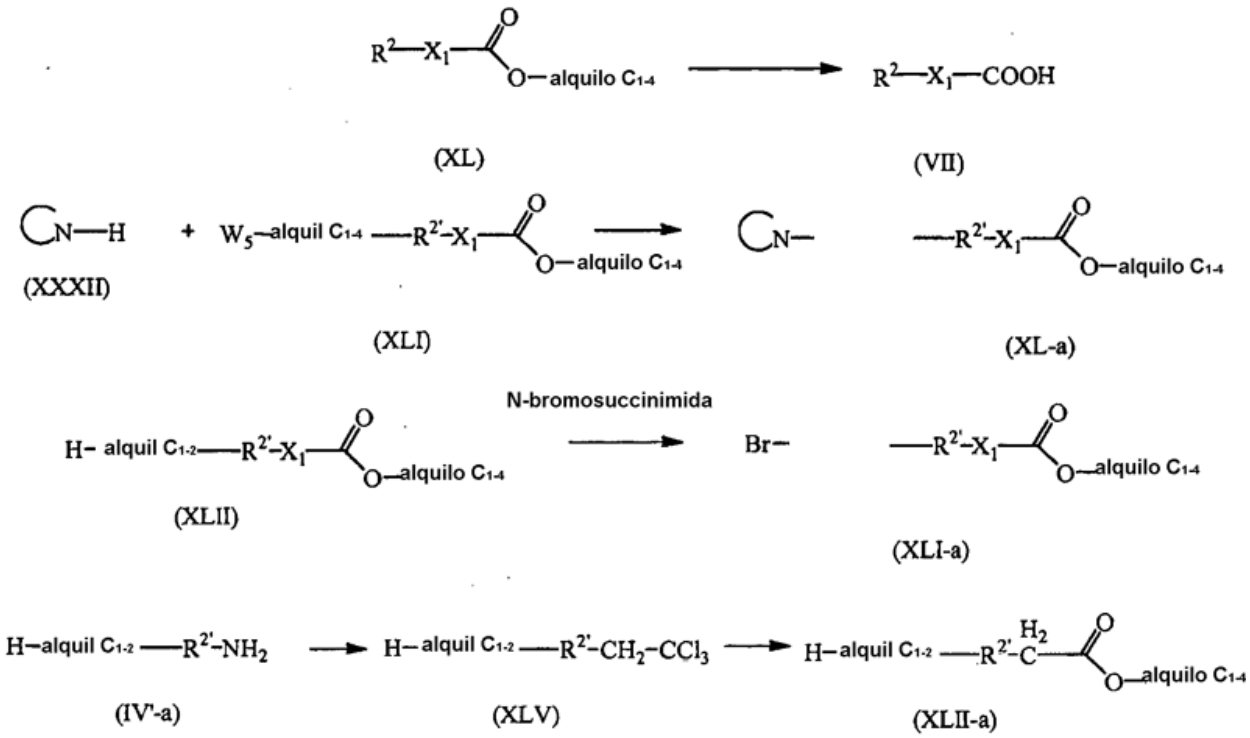
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV) en la que X_1 representa un enlace directo y R^2 contiene un sustituyente Het-alquilo C_{1-4}, en el que Het representa un heterociclo saturado que contiene N, monocíclico representado por la fórmula (XXXII), estando dicho producto intermedio de fórmula (IV) representado por la fórmula (IV-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXXII) con un producto intermedio de fórmula (XXXIII) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina. El producto intermedio resultante de fórmula (XXXIV) puede reducirse entonces en una etapa siguiente en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo borano, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, para dar un producto intermedio de fórmula (XXXV), que entonces puede convertirse en un producto intermedio de fórmula (IV-a) con fosgeno en presencia de HCl en dietil éter y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o acetonitrilo. También pueden convertirse productos intermedios de fórmula (XXXIV) en un producto intermedio de fórmula (IV-b) con fosgeno en presencia de HCl en dietil éter y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o acetonitrilo o diclorometano.



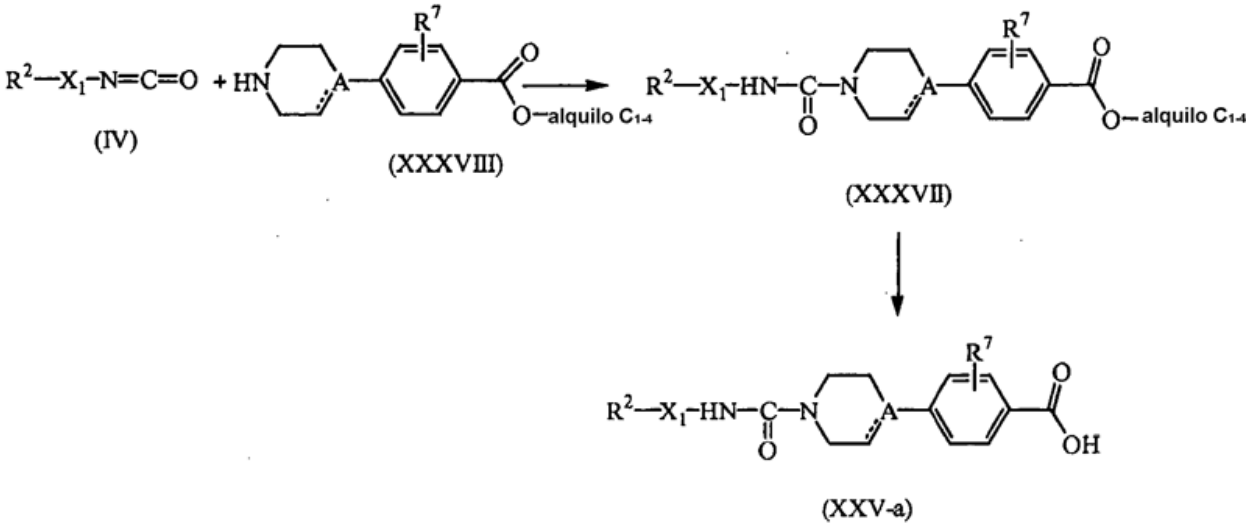
También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXXII) con un producto intermedio de fórmula (XXXVI) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XXXV') que puede convertirse en un producto intermedio de fórmula (IV-a) tal como se describió anteriormente en el presente documento para el producto intermedio (XXXV).



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) mediante hidrólisis de un producto intermedio de fórmula (XL) en presencia de LiOH, un ácido, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XL) en la que R^2 contiene Het-alquilo C_{1-4} como sustituyente, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XL-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XLI) en la que W_5 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, con un producto intermedio de fórmula (XXXII). Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XLI-a) tal como se representa a continuación, haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XLII) con N-bromosuccinimida en presencia de 2,2'-(1,2-diazenodiil)bis[2-metilpropanonitrilo] y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CCl_4. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XLII) en la que X_1 representa CH_2, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XLII-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XLV) con metal de sodio, en presencia de un alquil C_{1-4}-OH adecuado, seguido por añadir un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido sulfúrico. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XLV) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV'-a) con éster del ácido 1,1-dimetiletil-nitroso, $CuCl_2$, 1,1-dicloroeteno en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

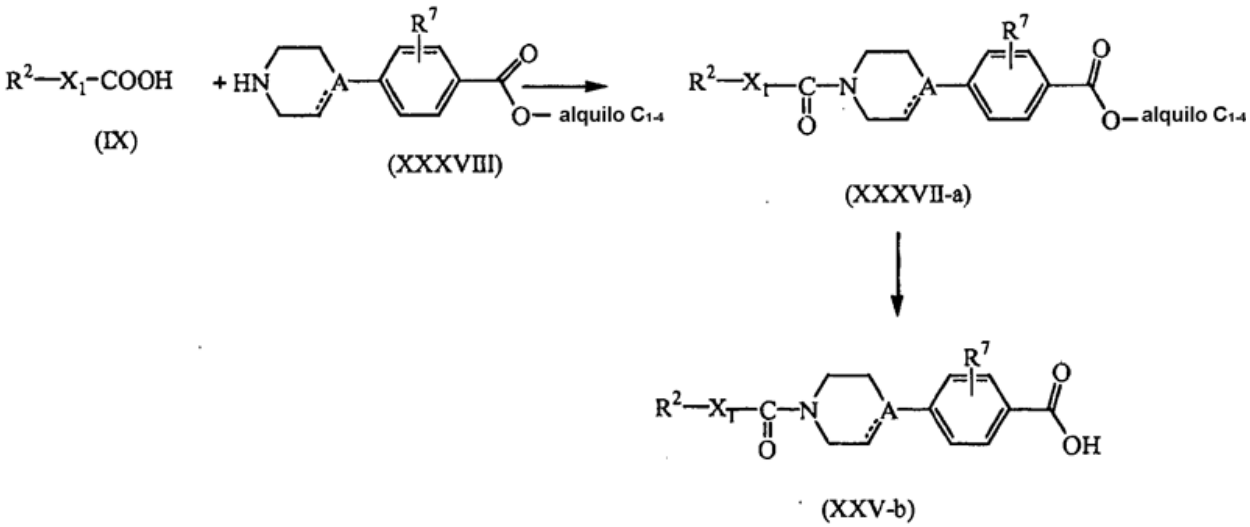


Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXV) en la que X representa -X_1-HN-C(=O)-, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XXV-a), mediante hidrólisis de un producto intermedio de fórmula (XXXVII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXXVII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (XXXVIII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

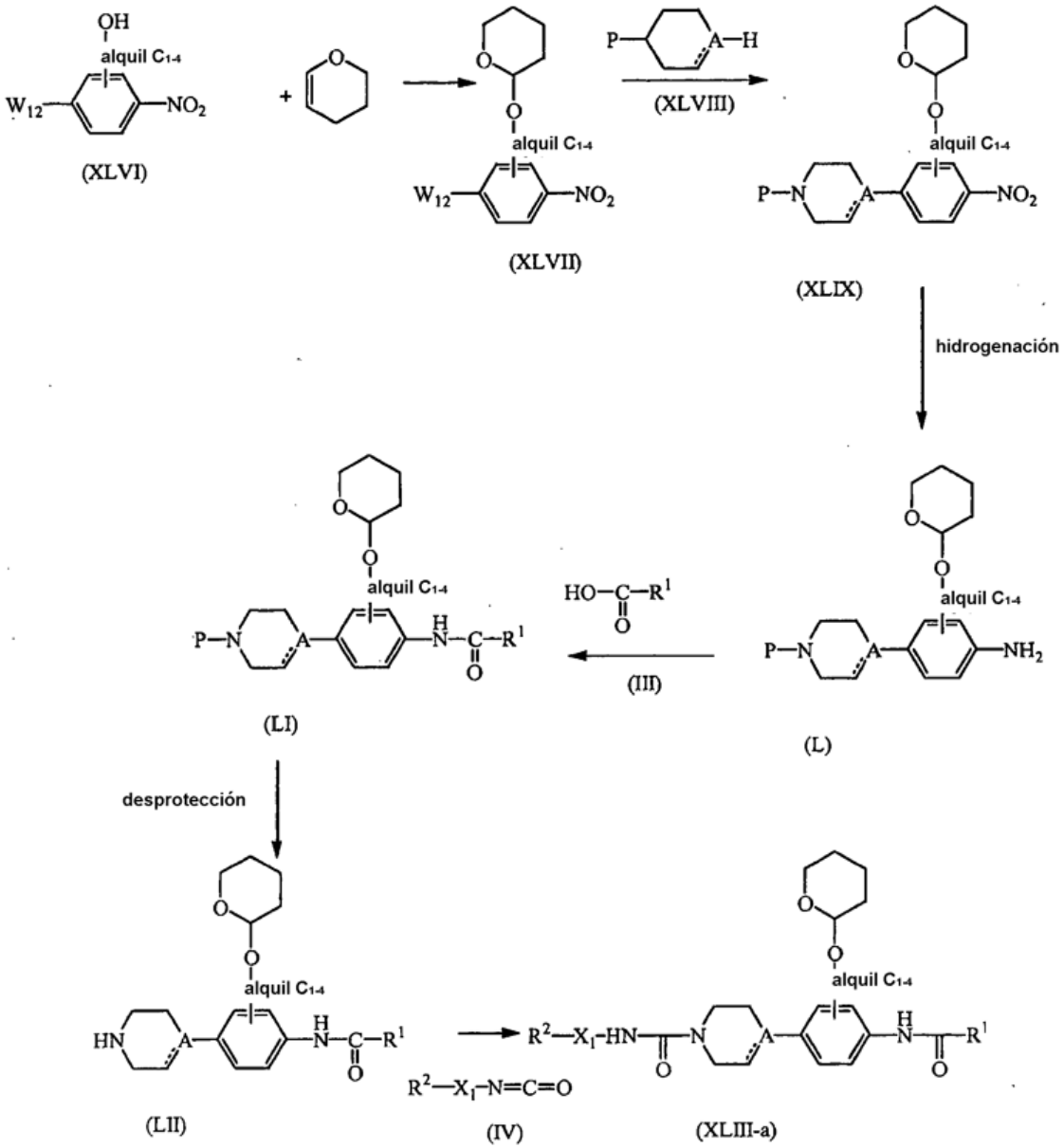


Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXV) en la que X representa -X_1-C(=O)-, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XXV-b), mediante hidrólisis de un producto intermedio de fórmula (XXXVII-a) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y opcionalmente un alcohol, por ejemplo metanol. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXXVII-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IX) con un producto intermedio de fórmula (XXXVIII) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de

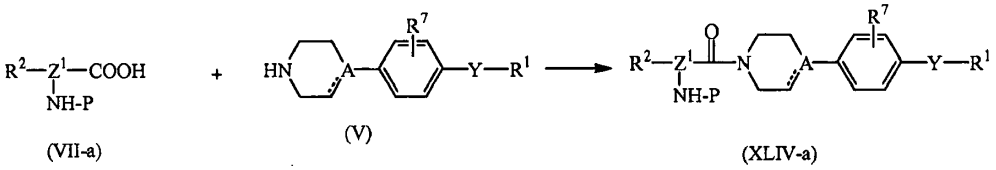
dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina.



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XLIII-a) según el siguiente esquema de reacción. En una primera etapa, se hace reaccionar un producto intermedio de fórmula (XLVI) en la que W_{12} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo fluoro, con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de ácido 4-metil-bencenosulfónico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XLVII). Dicho producto intermedio se hace reaccionar en una etapa siguiente con un producto intermedio de fórmula (XLVIII) en la que P representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo bencilo, en presencia de Na_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XLIX). En una etapa siguiente, se hidrogena dicho producto intermedio con H_2 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón, un veneno de catalizador, tal como por ejemplo tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (L). Entonces se hace reaccionar este producto intermedio con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-metilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina. También puede realizarse esta reacción de un producto intermedio de fórmula (L) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo Cl-C(=O)-C(=O)-Cl, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida. Puede realizarse esta reacción como una reacción de síntesis rápida usando para ello reactivos apropiados bien conocidos para la síntesis rápida, tales como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC) unidos a un portador apropiado, por ejemplo poliestireno. Además para la purificación de la mezcla de reacción, pueden usarse reactivos de síntesis rápida apropiados, tales como por ejemplo polímero de 1-etenil-4-(isocianatometil)-benceno con etenilbenceno. En una etapa siguiente, se desprotege el producto intermedio de fórmula (LI) con H_2, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano dando como resultado un producto intermedio de fórmula (LII) que puede hacerse reaccionar en una etapa siguiente con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, para obtener un producto intermedio de fórmula (XLIII-a).

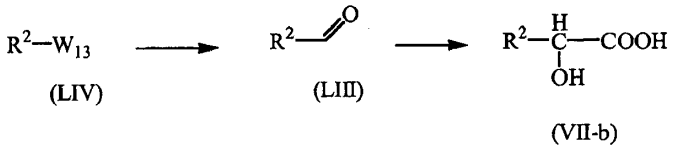


Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XLIV-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) en la que X_1 está sustituido con un grupo amino protegido (P, tal como por ejemplo butiloxicarbonilo terciario), estando dicho producto intermedio representado por la fórmula (VII-a), con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado, tal como por ejemplo monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-metilamino)metilen]-1H-benzotriazolio (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina o *N,N*-dietil-etanamina.



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) en la que X_1 representa CHOH, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (VII-b) reduciendo un producto intermedio de fórmula (LIII) en presencia de

$ZnBr_2$, $Si(CH_3)_3$-CN y un ácido, tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (LIII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (LIV) en la que W_{13} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, con *N,N*-dimetilformamida en presencia de BuLi y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



Parte farmacológica

Tal como ya se indicó anteriormente, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular los niveles de GLP-1. La presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de una o más hormonas de la saciedad, en particular una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado. En particular, los niveles de GLP-1 están elevados en plasma o en sangre portal, más en particular en plasma. Por niveles de GLP-1 elevados, por ejemplo, nivel en plasma de GLP-1 elevado o un nivel de GLP-1 elevado en sangre portal, quiere decirse que el nivel de GLP-1 de un sujeto que ha tomado un inhibidor de DGAT1 está elevado o aumentado en comparación con el sujeto en las mismas condiciones pero sin haber tomado el inhibidor de DGAT1. En particular los niveles de GLP-1 están elevados en condiciones de ayuno o postprandiales, más en particular postprandiales.

Los usos terapéuticos para un compuesto que eleva el nivel de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, mejorar el aprendizaje, mejorar la neuroprotección y/o aliviar un síntoma de una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, por ejemplo, a través de modulación de la neurogénesis, y por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, ELA, ictus, hemorragia, accidente cerebrovascular, TDA y síndromes neuropsiquiátricos; convertir células madre/progenitoras hepáticas en células pancreáticas funcionales; prevenir el deterioro de células beta y estimulación de la proliferación de células beta; tratar la pancreatitis; tratar la obesidad; suprimir el apetito e inducir saciedad; tratar el síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; reducir la morbimortalidad asociada con infarto de miocardio e ictus; tratar el síndrome coronario agudo caracterizado por la ausencia del infarto de miocardio con onda Q; atenuar los cambios catabólicos postquirúrgicos; tratar el miocardio hibernante o la cardiomiopatía diabética; suprimir los niveles en plasma sanguíneo de norepinefrina; aumentar la excreción de sodio en orina, disminuir la concentración de potasio en orina; tratar estados o trastornos asociados con hipervolemia tóxica, por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar e hipertensión; inducir una respuesta inotrópica y aumentar la contractilidad cardiaca; tratar el síndrome de ovario poliquístico; tratar la dificultad respiratoria; mejorar la nutrición por medio de una ruta no alimentaria, es decir, por medio de inyección o infusión intravenosa, subcutánea, intramuscular, peritoneal u otra; tratar la nefropatía; tratar la disfunción sistólica ventricular izquierda, por ejemplo, con anomalía de la fracción de eyección ventricular izquierda; inhibir la motilidad antroduodenal, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales tales como diarrea, síndrome posoperatorio de evacuación gástrica rápida y síndrome del intestino irritable, y como preanestesia en procedimientos endoscópicos; tratar la polineuropatía del paciente crítico (CIPN) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); modular los niveles de triglicéridos y tratar la dislipidemia; tratar la lesión de tejidos de órganos (por ejemplo lesión de tejido cerebral) provocada por reperfusión del flujo sanguíneo tras isquemia; mejorar la función del tejido cerebral isquémico y sometido a reperfusión; tratar el síndrome de factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CHDRF). Enfermedades adicionales que pueden beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado, incluyen, pero no se limitan a, disfunción contráctil posisquémica; lesión por isquemia/reperfusión; infarto agudo de miocardio; disfunción ventricular izquierda; enfermedad vascular; neuropatía, incluyendo neuropatía sensorial periférica asociada con diabetes tipo II; trastornos relacionados con los huesos, incluyendo osteoporosis, obesidad, diabetes. Debido al efecto sobre GLP-1, también pueden usarse inhibidores de DGAT para proporcionar cardioprotección.

Las referencias que apoyan las indicaciones anteriores incluyen Experimental Neurology, vol. 203(2), págs. 293-301 (2007); el documento US 7.186.683; J. Pharm. Exp. Ther. vol. 312, n.º 1, págs. 303-308 (2005); Diabetes, vol. 54, págs. 146-151 (2005); el documento US 2007/0021339.

En vista de la actividad inhibidora de DGAT, en particular la actividad inhibidora de DGAT1, pueden usarse como medicamento los presentes compuestos de fórmula (I), sus formas de *N*-óxido, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso como medicamento, en particular para su uso como medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado. En particular, la presente invención también se refiere al uso

de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado, tal como las enfermedades y los trastornos mencionados anteriormente.

En vista de la utilidad descrita anteriormente para un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, se proporciona un uso para tratar un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece o para prevenir en un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padezca una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1, en particular para tratar un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Dichos usos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

En vista de la actividad inhibidora de DGAT de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un uso para tratar un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece o para prevenir en un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padezca una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1, en particular para tratar un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Dichos usos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano. En vista de la actividad inhibidora de DGAT, en particular la actividad inhibidora de DGAT1, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso como medicamento, en particular para su uso como medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. Las enfermedades o los trastornos que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1 incluyen, pero no se limitan a trastornos metabólicos, tales como obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, miopatías cardiacas), diabetes, en particular diabetes mellitus tipo II, y complicaciones que surgen de la misma (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, estados de alteración de la glucosa en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, disilpidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia y enfermedad de hígado graso no alcohólico, hígado graso, aumento de grasa mesentérica, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico; estados dermatológicos tales como acné, psoriasis; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, ictus, isquemia, lesión por isquemia/reperfusión, aneurisma, reestenosis y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer de esófago y cáncer de páncreas), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervicouterino, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer de ovarios; y otras enfermedades y estados que son sensibles o responden a la modulación, en particular inhibición, de la función de DGAT, en particular la función de DGAT1. Enfermedades o trastornos particulares que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1, se seleccionan de obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad de hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y diabetes, en particular diabetes tipo II.

En vista de la actividad inhibidora de DGAT de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un uso para tratar un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece o para prevenir en un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padezca una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular para tratar un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT. Dichos usos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado o que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1, en particular para tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles de GLP-1 elevados o que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente

para administrar fármacos de manera sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para la aplicación en la piel, como pomada. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración mediante esta vía. Por tanto, en general los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones, suspensiones o polvos secos mediante inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse de manera tópica en forma de gotas, en particular colirios. Dichos colirios pueden estar en forma de una disolución o una suspensión. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones o suspensiones como colirios es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, del estado particular que esté tratándose, la gravedad del estado que esté tratándose, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

En vista de los efectos descritos anteriormente de los inhibidores de DGAT y/o el efecto sobre los niveles de GLP-1 por los inhibidores de DGAT, la presente invención también se refiere a

a) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (inhibidor de DPP-4). DPP-4 es una aminopeptidasa de superficie celular que se extiende a través de la membrana que se expresa ampliamente en muchos tejidos, tales como hígado, pulmón, riñón, membranas intestinales de borde en cepillo, linfocitos, células endoteliales. DPP-4 escinde péptidos con un residuo prolina o alanina en la segunda posición amino-terminal. Muchas hormonas

gastrointestinales son sustratos de DPP-4, entre ellos GLP-1. Un inhibidor de DPP-4 inhibe por tanto la escisión de GLP-1 y proporciona así un aumento en el nivel de GLP-1. Por tanto, puede usarse una combinación tal como se indicó anteriormente para combinar la actividad del inhibidor de DGAT y el inhibidor de DPP4 con el fin de elevar los niveles de GLP-1. Mediante la administración de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, con un inhibidor de DPP4, pueden seleccionarse como diana diferentes mecanismo con el fin de lograr niveles elevados de GLP-1. De esta manera, el uso de una combinación de este tipo puede reducir la dosificación del inhibidor de DGAT y el inhibidor de DPP4 requerida para una elevación deseada del nivel de GLP-1 en comparación con cuando se administra el inhibidor de DGAT o el inhibidor de DPP4 como monoterapia. Por tanto, estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la monoterapia a la vez que no interfieren con la actividad de aumento del nivel de GLP-1. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de DPP4. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un inhibidor de DPP4, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho inhibidor de DPP4 que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, en particular un inhibidor de DGAT1, puede ser un inhibidor de DPP4 conocido tal como, por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

b) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un análogo de GLP-1. Dicho análogo de GLP-1 puede considerarse como agonista en el receptor de GLP-1. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un análogo de GLP-1. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un análogo de GLP-1, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho análogo de GLP-1 que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un análogo de GLP-1 conocido tal como, por ejemplo, exenatida, exenatida LAR o liraglutida.

c) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antidiabético. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antidiabético. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente antidiabético, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho agente antidiabético que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un agente antidiabético conocido tal como, por ejemplo, metformina, glibenclamida, rosiglitazona, pioglitazona, repaglinida, glimepirida, acarbosa, glicazida, glipizida, nateglinida, tolbutamida, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1, o un inhibidor de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

d) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A. Se sabe que los inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), en particular inhibidores de PDE10A o PDE11A, son secretagogos de insulina, y que potencian la señalización de GLP-1 mediante la inhibición de la hidrólisis de AMPc. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A. La

presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un inhibidor de PDE conocido tal como, por ejemplo, papaverina, PQ-10, dipiridamol, ibudilast o tadalafilo.

e) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un supresor del apetito. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un supresor del apetito. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un supresor del apetito, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos supresores del apetito, que pueden combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, pueden ser un supresor del apetito conocido tal como, por ejemplo, sibutramina y fentermina.

f) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central) tal como, por ejemplo, agonistas inversos o un antagonista de CB1. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central). La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un fármaco contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central), como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos fármacos contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central), que pueden combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, pueden ser un fármaco contra la obesidad conocido tal como, por ejemplo, rimonabant, orlistat, SLV-319 o MK-0364.

g) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco hipolipemiante tal como, por ejemplo, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, inhibidores de la escualeno sintasa, ligandos de FXR (receptor X farnesoide) y LXR (receptor X hepático), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco hipolipemiante. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un fármaco hipolipemiante, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho fármaco hipolipemiante que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un fármaco hipolipemiante conocido tal como, por ejemplo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina.

h) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

i) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antihipertensor. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antihipertensor. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente antihipertensor, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho agente antihipertensor que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un agente antihipertensor conocido, por ejemplo, diuréticos de asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torasemida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de la renina tales como ditekireno, zankireno, terlakireno, aliskireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueantes de receptores β-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueantes de canales de calcio tales como amlodipino, bepridilo, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas de receptores de aldosterona; e inhibidores de aldosterona sintasa.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Parte experimental

A continuación en el presente documento, el término “p.f.” significa punto de fusión, “THF” significa tetrahidrofurano, “EtOAc” significa acetato de etilo, “MeOH” significa metanol, “DIPE” significa diisopropil éter, “DMF” significa *N,N*-dimetilformamida, “Et_3N” significa trietilamina, “DPPENT” significa 1,1’-(1,5-pentanodiil)bis[1,1’-difenilfosfina], “N=C=O unido a resina” significa una resina a base de poliestireno funcionalizada con grupos isocianato, tal como por ejemplo polímero de 1-etenil-4-(isocianatometil)-benceno con etenilbenceno, “PS-carbodiimida” significa resina de poliestireno unida a *N*-ciclohexilcarbodiimida, “PSNMM” significa 3-(morfolino)propilpoliestirenosulfonamida (un equivalente unido a resina de *N*-metilmorfolina), “PSTsOH” significa ácido poliestireno-para-toluenosulfónico, “PS-Trisamina” significa tris-(2-aminoetil)-aminometilpoliestireno HL (200 - 400 de malla), “DECP” significa cianofosfonato de dietilo, “Et_2O” significa dietil éter, “p.a.” significa por análisis, “eq.” significa equivalente, “DIPEA” significa diisopropiletilamina, “TFA” significa ácido trifluoroacético, “TBTU” significa tetrafluoroborato de O-benzotriazoliltetrametilisouronio y “MP-carbonato” es carbonato de trietilamoniometilpoliestireno poroso (una resina de intercambio aniónico de poliestireno macroporoso que es un equivalente unido a resina de carbonato de tetraalquilamonio).

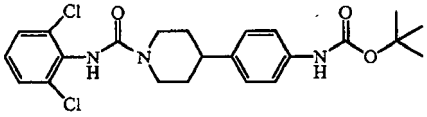
Un dispensador de resina ArgoScoop™ (Biotage) es un paleta de resina de volumen variable diseñada para la dispensación conveniente de reactivos y eliminadores de polímero.

MiniBlock™ (Mettler Toledo) es una herramienta flexible, fácil de usar diseñada para la síntesis en paralelo.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

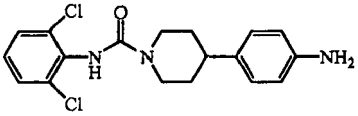
Ejemplo A1

a. Preparación del producto intermedio 1



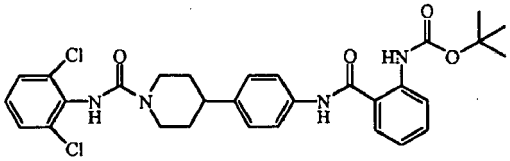
Se agitó una mezcla de éster 1,1-dimetiletílico del ácido [4-(4-piperidinil)fenil]carbámico (0,025 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,027 mol) en CH_2Cl_2 (25 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 6,2 g del producto intermedio 1. Se evaporó el disolvente del filtrado correspondiente. Se trituró el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 4,2 g del producto intermedio 1.

b. Preparación del producto intermedio 2



Se agitó una mezcla de producto intermedio 1 (preparado según A1.a) (0,022 mol) y ácido trifluoroacético (25 ml) en CH_2Cl_2 (250 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó. Se convirtió esta fracción (11,2 g) en la base libre añadiendo amoniaco acuoso. Se extrajo esta mezcla con CH_2Cl_2. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7,6 g del producto intermedio 2.

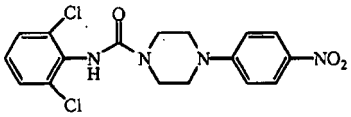
c. Preparación del producto intermedio 3



Se disolvió ácido 2-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]benzoico (0,001 mol) en DMF (5 ml) para conseguir la disolución madre (I). Se puso parte de la disolución madre (I) (1,2 ml, que contenía 0,00024 mol de ácido 2-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]benzoico) en el MiniBlock. Se añadió PS-carbodiimida, 1,9 mmol/g (0,0004 mol) con ArgoScoop. Se añadió una disolución de 1-hidroxi-*1H*-benzotriazol (0,00030 mol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 2 (preparado según A1.b) (0,0002 mol) en DMF (3,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadieron MP-carbonato, 2,8 mmol/g (0,00090 mol) y N=C=O unido a resina, 1,8 mmol/g (0,0002 mol) con ArgoScoop. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, entonces se filtró. Se añadió CH_2Cl_2 (4 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente del filtrado (evaporador de disolvente Genevac®). Se purificó el residuo (± 0,120 g) mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,008 g del producto intermedio 3.

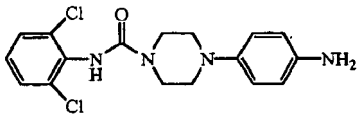
Ejemplo A2

a. Preparación del producto intermedio 4



Se agitó una mezcla de 1-(4-nitrofenil)-piperazina (0,02413 mol) en CH_2Cl_2 p.a. (100 ml) en un baño de hielo. Entonces se añadió gota a gota 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,02660 mol) en CH_2Cl_2 p.a. (20 ml) mientras se agitaba la mezcla de reacción en el baño de hielo. Durante 2 horas, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Se separó la mezcla de reacción por filtración y se lavó con DIPE (c.s.). Se secó el precipitado a vacío. Rendimiento: 8,923 g del producto intermedio 4 (94%; polvo amarillo).

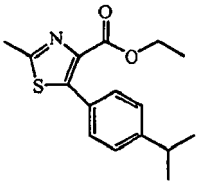
b. Preparación del producto intermedio 5



Se agitó una mezcla de producto intermedio 4 (preparado según A2.a) (0,047 mol) en MeOH (200 ml), THF (200 ml) y NH_3 en MeOH (100 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente y entonces se hidrogenó a temperatura ambiente (presión atmosférica) con Pt/C al 5% (4 g) como catalizador en presencia de disolución de tiofeno (3 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (3 equiv.), se separó el catalizador por filtración (el producto era también un precipitado y por tanto se disolvió lavando el residuo de filtración con CH_2Cl_2). Se evaporó el disolvente del filtrado combinado. Rendimiento: 14,616 g del producto intermedio 5.

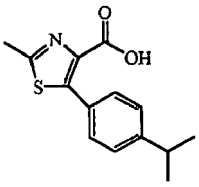
Ejemplo A3

a. Preparación del producto intermedio 6



Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-4-tiazolcarboxílico (0,1 mol), 1-yodo-4-(1-metiletil)benceno (0,3 mol), KOAc (0,3 mol), $Pd(OAc)_2$ (0,005 mol) y DPPENT (0,001 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (150 ml) durante 24 horas a 140ºC. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron dos veces con agua, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 6 (en bruto, usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

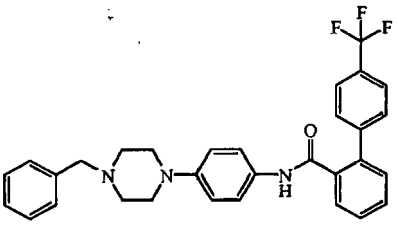
b. Preparación del producto intermedio 7



Se agitó una mezcla de producto intermedio 6 (preparado según A3.a) (aproximadamente 0,1 mol; en bruto) en H_2O (500 ml) y MeOH (500 ml) a temperatura ambiente. Se añadió KOH (0,3 mol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a agua. Se lavó esta mezcla 3 x con CH_2Cl_2. Se separaron las fases. Se acidificó la fase acuosa hasta pH = 3. Se extrajo la mezcla ácida cuatro veces con CH_2Cl_2. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (21 g) mediante HPLC (elución en gradiente con (NH_4OAc al 0,5% en agua/CH_3CN 90/10)/Me-OH/CH_3CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a agua y se acidificó hasta pH = 2-3. Se extrajo esta mezcla con CH_2Cl_2. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo (10 g) en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: Producto intermedio 7 (en bruto; usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

Ejemplo A4

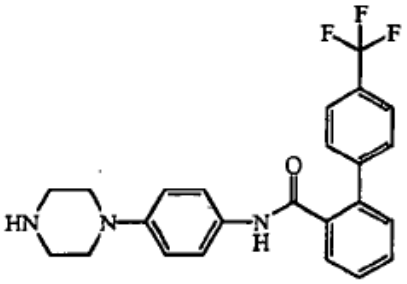
a. Preparación del producto intermedio 8



Se agitó una mezcla de 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]bencenamina (0,185 mol) en CH_2Cl_2 p.a. (1500 ml) y Et_3N

(50 ml) en un baño de hielo durante 5 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,37 mol). Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 99,8 g del producto intermedio 8 (100%).

b. Preparación de los producto intermedios 9 y 10



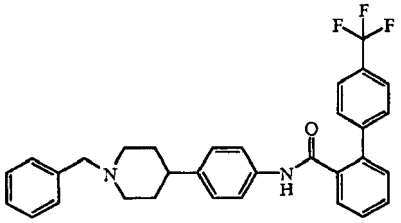
Producto intermedio 9

Producto intermedio 10 (sal de HCl (1:1))

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 8 (preparado según A4.a) (0,19 mol) en MeOH (600 ml) y THF (600 ml) durante la noche con Pd/C al 10% (3 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (1 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 76 g (94%). Se convirtió parte del compuesto en la sal de HCl siguiendo métodos conocidos en la técnica, produciendo el producto intermedio 10 (sal de HCl). (Una parte (1 g) de esta fracción se recristalizó en 2-propanol. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,36 g del producto intermedio 10). Se disolvió el resto del producto en bruto en H_2O. Se alcalinizó esta mezcla con Na_2CO_3 y entonces se extrajo con CH_2Cl_2. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: Producto intermedio 9.

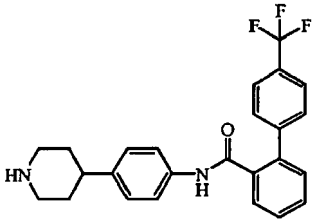
Ejemplo A5

a. Preparación del producto intermedio 11



Se agitó una mezcla de ácido [4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,09 mol) en CH_2Cl_2 (500 ml) y DMF (5 ml). Se añadió gota a gota dicloruro de etanodioílo (0,09 mol). Se agitó la mezcla durante 1 hora (mezcla A). Se agitó clorhidrato de 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-bencenamina (0,046 mol) en CH_2Cl_2 (500 ml) y Et_3N (20 ml) en un baño de hielo y se añadió gota a gota esta mezcla a la mezcla A. Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 5,6 g del producto intermedio 11.

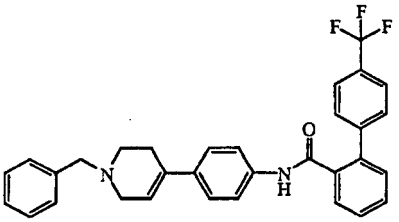
b. Preparación del producto intermedio 12



Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 11 (preparado según A5.a) (0,025 mol) en CH_3OH (250 ml) a 50ºC durante la noche con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (1 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 7,7 g del producto intermedio 12 (73%).

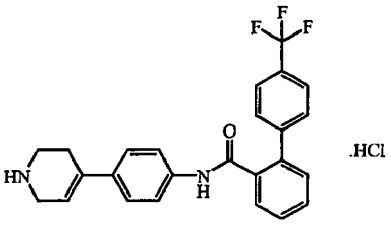
Ejemplo A6

a. Preparación del producto intermedio 13



Se añadió gota a gota cloruro de [4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,12 mol) a una mezcla con agitación de 4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]bencenamina (preparada según las enseñanzas en el documento WO2002/081460, incorporándose dicho contenido en el presente documento como referencia) (0,095 mol) en CH_2Cl_2 p.a. (300 ml) y Et_3N (50 ml). Se agitó la mezcla durante la noche, se vertió en agua y entonces se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 43 g (88%). Se recristalizó una parte (2 g) de esta fracción en EtOH. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 1,32 g del producto intermedio 13.

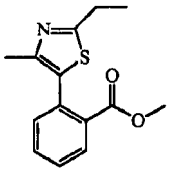
b. Preparación del producto intermedio 14



Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,078 mol) a una mezcla con agitación de producto intermedio 13 (preparado según A6.a) (0,039 mol) en 1,2-dicloroetano (500 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y entonces se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se añadió CH_3OH (500 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 20,8 g del producto intermedio 14 (sal de HCl).

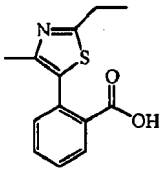
Ejemplo A7

a. Preparación del producto intermedio 15



Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-yodo-benzoico (0,20 mol), 2-etil-4-metiltiazol (0,20 mol), $Pd(OAc)_2$ (1,120 g), 1,3-propanodiilbis[difenilfosfina] (4,120 g) y Cs_2CO_3 (65 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (200 ml) durante 36 horas a 140ºC. Se añadió más Cs_2CO_3 (32,5 g) y éster metílico del ácido 2-yodo-benzoico (0,1 mol) y catalizador y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 140ºC. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 15 (en bruto; usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

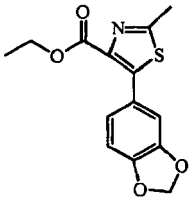
b. Preparación del producto intermedio 16



Se agitó una mezcla de producto intermedio 15 (preparado según A7.a) (0,00765 mol) en THF (20 ml), CH_3OH (20 ml) y NaOH, 1 N (20 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a agua. Se lavó esta mezcla 3 x con CH_2Cl_2. Se separaron las fases. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N (20 ml). Se extrajo la mezcla ácida con CH_2Cl_2. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,450 g del producto intermedio 16.

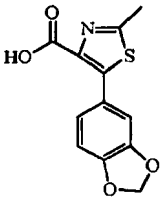
Ejemplo A8

a. Preparación del producto intermedio 17



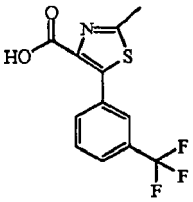
Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-metil-4-tiazolcarboxílico (0,054 mol), 5-bromo-1,3-benzodioxol (0,18 mol), $Pd(OAc)_2$ (1,041 g), 1,3-propanodiilbis[difenilfosfina] (3,831 g) y KOAc (18,6 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml) durante 16 horas a 140ºC. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: Producto intermedio 17 (en bruto, usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

b. Preparación del producto intermedio 18



Se agitó una mezcla de producto intermedio 17 (preparado según A8.a) (0,054 mol) en CH_3OH (100 ml) y NaOH, 1 N (100 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a agua. Se lavó esta mezcla 3 veces con CH_2Cl_2. Se separaron las fases. Se neutralizó la fase acuosa con HCl 1 N (100 ml). Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (3 veces). Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,5 g del producto intermedio 18.

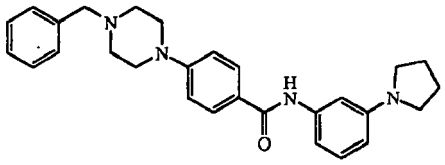
Producto intermedio



Se preparó por consiguiente ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico (véase B1.b).

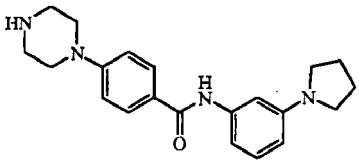
Ejemplo A9

a. Preparación del producto intermedio 19



Se disolvió 3-pirrolidin-1-ilanilina (8 g, 0,0478 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml). En primer lugar se añadieron Et_3N (25 ml, 0,178 mol) y luego ácido 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-benzoico (11,27 g, 0,038 mol) y más CH_2Cl_2 (100 ml). Finalmente, se añadió DECP (11,37 ml, 0,0761 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Posteriormente, se agitó la mezcla en una disolución de $NaHCO_3$. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones más puras y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en Et_2O, se separó por filtración y se lavó (Et_2O). Se secó el producto (50ºC, 48 horas, a vacío). Rendimiento: 9,437 g del producto intermedio 19 (55%).

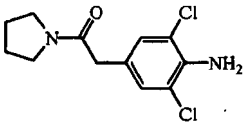
b. Preparación del producto intermedio 20



Se suspendió Pd/C al 10% (1 g) en MeOH (150 ml) bajo flujo de N_2. Se añadió producto intermedio 19 (5,62 g, 0,0126 mol) y se agitó la mezcla de reacción a 50ºC bajo atmósfera H_2 hasta que se absorbió 1 eq. de H_2. Se separó el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas (Dicalite®). Se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en Et_2O y se separó por filtración. Se secó el producto (50ºC, 18 horas, a vacío). Rendimiento: 4,23 g del producto intermedio 20 (96%).

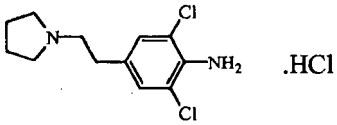
Ejemplo A10

a. Preparación del producto intermedio 21



Se añadió CH_2Cl_2 (75 ml) a ácido 4-amino-3,5-dicloro-bencenoacético (2,86 g, 0,013 mol) y se agitó la mezcla. Se añadieron Et_3N (5,5 ml, 0,0391 mol) y pirrolidina (1,3 ml, 0,0158 mol). Finalmente se añadió DECP (2,5 ml, 0,015 mol). Se puso la mezcla de reacción bajo un flujo de N_2 durante unos cuantos minutos y entonces se cerró el recipiente. Tras 18 horas, se añadió una disolución de $NaHCO_3$ y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica separada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se purificó el residuo (4,317 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Rendimiento: 3,104 g del producto intermedio 21 (88%).

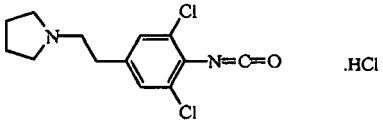
b. Preparación del producto intermedio 22



Se añadió una disolución de borano en THF (30 ml, 0,03 mol; disolución 1 M) a producto intermedio 21 (2,88 g, 0,0105 mol) en THF (60 ml; seco) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 18 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió la mezcla a una disolución con agitación de H_2O (300 ml) y HCl concentrado (300 ml) en un baño de hielo. Se sometió a reflujo esta mezcla durante 30 minutos. Entonces, se enfrió la mezcla, se puso en un baño de hielo, y se añadió polvo de K_2CO_3 lentamente para alcalinizar la mezcla. A pH 8, se añadieron CH_2Cl_2 y H_2O a la mezcla (durante una extracción). Se separaron las fases. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en Et_2O y se extrajo esta mezcla dos veces con HCl (1 N). Se combinaron las fases de HCl, se neutralizaron con ($NaHCO_3$) hasta pH 8 y se extrajeron con CH_2Cl_2 y H_2O. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se secó el residuo (50ºC, 18 horas, a vacío). Se agitó el producto

en Et_2O con HCl/Et_2O (15 ml; 1 M). Se separó el producto por filtración y se lavó con Et_2O para producir 3,05 g del producto intermedio 22 (98%; HCl).

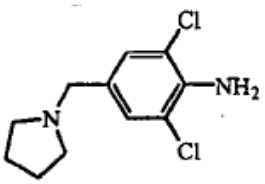
c. Preparación del producto intermedio 23



Se disolvió el producto intermedio 22 (3 g, 0,0101 mol) en una disolución de HCl en Et_2O (10 ml, 0,01 mol; disolución 1 M) y CH_3CN (150 ml; seco) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió en porciones fosgeno al 20% en tolueno (7,6 ml, 0,0152 mol) y se agitó la mezcla durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado turbio y se coevaporó con tolueno (seco) para producir 2,89 g del producto intermedio 23 en bruto (rendimiento cuantitativo; sal de HCl).

Ejemplo A11

a. Preparación del producto intermedio 24 y 25

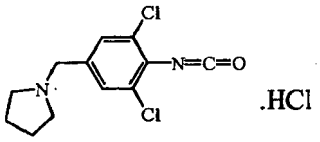


Producto intermedio 24 (base libre)

Producto intermedio 25 (.HCl)

Se añadió en porciones 2,6-dicloro-4-clorometil-fenilamina (11 g, 0,0445 mol) a una disolución con agitación de pirrolidina (15,84 g, 0,223 mol) en CH_3CN (250 ml). Se colocó la mezcla de reacción en un baño de agua (reacción exotérmica). Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (150 ml) y una disolución de $NaHCO_3$ saturada al 50% (100 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo aceitoso (11,46 g) en DIPE (30 ml) durante 15 minutos y entonces se evaporó el DIPE de nuevo. Se combinó el residuo con 2,65 g de otro lote y se purificó la cantidad total de producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH 95/5). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en DIPE (25 ml). Se decantó el DIPE del sólido, produciendo una fase de DIPE (*) y un sólido. Se evaporó el DIPE restante sobre el sólido y se secó el sólido (50ºC, a vacío), produciendo 2,75 g del producto intermedio 24 (28,18%). Se combinaron las fracciones impuras de la columna y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se disolvió el residuo (7,45 g) en DIPE (20 ml) y se añadió HCl 6 N en 2-propanol (5 ml) mientras se agitaba la mezcla vigorosamente. Se formó un aceite amarillento que se volvió sólido tras agitación continua. Se separó el sólido por filtración y se lavó con DIPE, produciendo un filtrado (*) y un sólido. Se secó el sólido (50ºC, a vacío). Rendimiento: 5,19 g del producto intermedio 25 (41,37%; .HCl). Se combinaron el filtrado (*) y la fase de DIPE (*) y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo (2,59 g) en CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ en H_2O. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó parcialmente el disolvente. Volvió a purificarse la disolución concentrada sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se secó el residuo (50ºC, 18 horas, a vacío). Rendimiento: 1,85 g del producto intermedio 24 (17%).

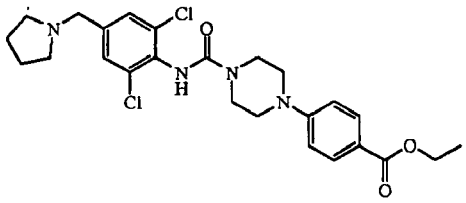
b. Preparación del producto intermedio 26



Se añadió HCl en Et_2O (10,32 ml, 0,0206 mol; 1 M) a una disolución con agitación de producto intermedio 24 (4,6 g, 0,0188 mol) en CH_3CN (75 ml; p.a. secado sobre tamices moleculares) y CH_2Cl_2 (10 ml; p.a.). Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se formó un precipitado. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo, y se añadió fosgeno al 20% en tolueno (14,073 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se añadió una cantidad adicional de

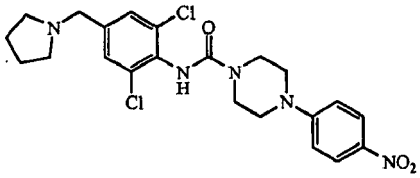
fosgeno al 20% en tolueno (7 ml), y se agitó la mezcla de reacción adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó el producto por filtración, se lavó con CH_3CN (3x) y se secó (50ºC, 1 hora, a vacío), produciendo 5,45 g del producto intermedio 26 (94%; .HCl). Se usó inmediatamente este producto intermedio en la siguiente etapa de reacción (producto intermedio higroscópico).

c-1. Preparación del producto intermedio 27



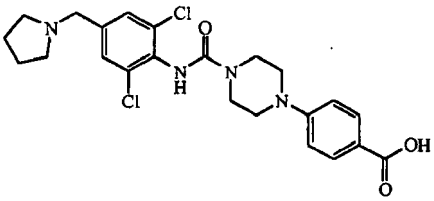
Se añadió 1-(4-etoxicarbonilfenil)piperazina (3,732 g, 0,0159 mol) a una mezcla con agitación de producto intermedio 26 (4,9 g, 0,0159 mol) y CH_2Cl_2 (100 ml). Se añadió Et_3N (4,478 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, se lavó la mezcla con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en Et_2O y se separó el sólido por filtración, se lavó con Et_2O (3 x) y se secó (50ºC, a vacío). Rendimiento: 6,55 g del producto intermedio 27 (81%).

c-2. Preparación del producto intermedio 37



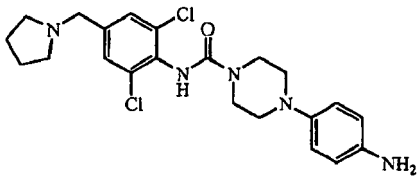
Se añadió en porciones producto intermedio 26 (aproximadamente 24 mmol, en bruto) a una disolución con agitación de 1-(4-nitrofenil)piperazina (5 g, 24 mmol) en Et_3N (10 ml, 7,2 mmol) y CH_2Cl_2 (125 ml; p.a.) (la temperatura alcanzó aproximadamente 30ºC). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente y entonces se lavó con H_2O. Se secó la fase orgánica separada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se filtró el residuo sobre sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH 96/4). Se combinaron las fracciones más puras y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó (50ºC, a vacío). Rendimiento: 2,9 g del producto intermedio 37.

d-1. Preparación del producto intermedio 28



Se añadió producto intermedio 27 (5,88 g, 0,0116 mol) a 1,4-dioxano (75 ml) y se agitó la mezcla. Se añadió una disolución de NaOH (35 ml, 0,035 mol; 1 M) y se agitó la mezcla durante 72 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió MeOH (25 ml) y se agitó la mezcla de nuevo durante 72 horas. Entonces se añadió HCl (35 ml; 1 N) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se separó el sólido por filtración y se lavó con H_2O. Se secó el sólido (50ºC, 24 horas, a vacío). Rendimiento: 4,88 g del producto intermedio 28 (88%).

d-2. Preparación del producto intermedio 38

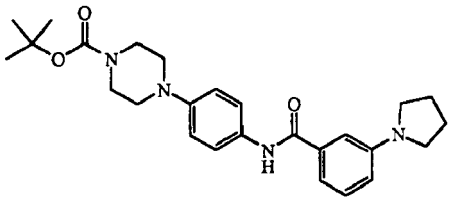


Se hidrogenó una disolución de producto intermedio 37 (2,19 g, 0,00458 mol) en ácido acético (125 ml) con Pt/C al 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,3 ml; al 4% en DIPE). Tras captarse 3 eq.

de H_2, se separó el catalizador por filtración. Se evaporó el disolvente (baño de agua a 40ºC). Se agitó el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó esta disolución con una disolución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH 93/7). Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno, produciendo el producto intermedio 38.

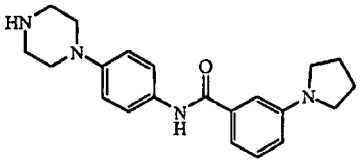
Ejemplo A12

a. Preparación del producto intermedio 29



Se añadió DECP (12,5 ml, 0,0836 mol) a una disolución con agitación de 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-aminofenil)piperazina (15,12 g, 0,0545 mol) y ácido 3-(1-pirrolidinil)benzoico (11,47 g, 0,06 mol) en Et_3N (23 ml, 0,164 mol) y CH_2Cl_2 (200 ml) a temperatura ambiente. Tras 20 horas, se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ y se separaron las fases. Se secó la fase de CH_2Cl_2 ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en Et_2O, se separó por filtración, se lavó con E $_2$O y se secó (50ºC, 20 horas, a vacío). Rendimiento: 24,682 g del producto intermedio 29 (90%).

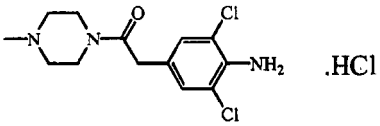
b. Preparación del producto intermedio 30



Se añadió TFA (25 ml) a una disolución con agitación de producto intermedio 29 (15 g, 0,03 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 18 horas, se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en H_2O y CH_2Cl_2 y se neutralizó con polvo de Na_2CO_2 y $NaHCO_3$ hasta que la mezcla era alcalina. Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas. Entonces, se separaron las fases. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó (50ºC, 18 horas, a vacío). Posteriormente, se sometió a reflujo el producto en CH_3CN. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se separó el sólido por filtración y se secó (50ºC, 18 horas, a vacío). Rendimiento: 8,580 g del producto intermedio 30 (75%).

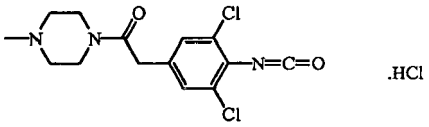
Ejemplo A13

a. Preparación del producto intermedio 31



Se añadió CH_2Cl_2 (25 ml) a ácido 4-amino-3,5-dicloro-bencenoacético (0,754 g, 0,00343 mol) y se agitó la mezcla. Se añadieron Et_3N (1,45 ml, 0,0103 mol) y 1-metilpiperazina (0,46 ml, 0,00415 mol). Se añadió DECP (0,65 ml, 0,00391 mol) y se purgó la mezcla con N_2 y se cerró. Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se agitó la mezcla en una disolución saturada de $NaHCO_3$ en H_2O y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de K_2CO_3. Se separaron las fases (se añadió una cantidad extra de H_2O para lograr una buena separación). Se secó la fase de CH_2Cl_2 ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con xileno. Se disolvió el residuo en DIPE y se añadió HCl/2-propanol (3 ml; 6 N). Se agitó la mezcla durante 15 horas y entonces se separó el sólido por filtración, se lavó con DIPE y se secó (50ºC, 1 hora, a vacío). Rendimiento: 1,3 g del producto intermedio 31 (99%; .HCl).

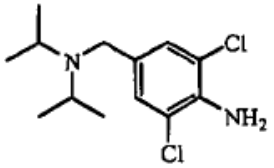
b. Preparación del producto intermedio 32



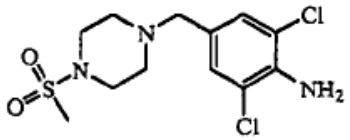
Se disolvió el producto intermedio 31 (1,3 g, 0,00384 mol) en HCl en Et_2O (4,2 ml, 0,0042 mol; disolución 1 M) y CH_3CN (20 ml; seco) a 0ºC. Se añadió una disolución de fosgeno al 20% en tolueno (5,8 ml, 0,0116 mol) mientras se agitaba. Tras 2 horas, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 horas. Se añadió una cantidad extra de la disolución de fosgeno al 20% en tolueno (1,92 ml) y se agitó la mezcla durante 36 horas. Entonces se añadió una tercera cantidad de la disolución de fosgeno al 20% en tolueno (1 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno seco. Se usó directamente el residuo (1 g del producto intermedio 32 en bruto; rendimiento cuantitativo; sal de HCl) como tal en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A14

a. Preparación del producto intermedio 33 y 33'



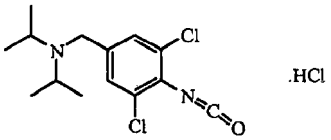
Producto intermedio 33



Producto intermedio 33'

Se añadió en porciones 2,6-dicloro-4-clorometil-fenilamina (3,68 g, 0,0149 mol) a una disolución con agitación de 1-mesilpiperazina (2,971 g, 0,0181 mol) y diisopropilamina (8,2 ml, 0,058 mol) en CH_3CN (100 ml) en un baño de agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: el 90% de una disolución de NH_4OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH_3CN; fase B: CH_3OH; fase C: CH_3CN). Se recogieron las diferentes fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se evaporaron los disolventes y se coevaporó con tolueno, produciendo 2,24 g del producto intermedio 33', y 0,732 g del producto intermedio 33 deseado (18%).

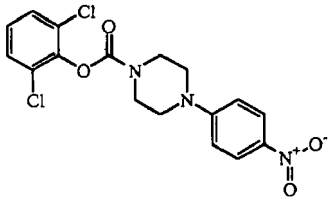
b. Preparación del producto intermedio 34



Se disolvió el producto intermedio 33 (0,732 g, 0,00266 mol) en una disolución de HCl en Et_2O (3,2 ml, 0,0032 mol; 1 M) y CH_3CN (20 ml; seco) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió en porciones una disolución de fosgeno al 20% en tolueno (2 ml, 0,004 mol; 2 M). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas y entonces se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno seco. Se disolvió el residuo (producto intermedio 34 en bruto como sal de HCl) en CH_2Cl_2 y se usó inmediatamente esta disolución en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A15

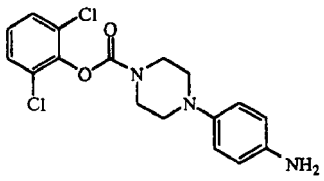
a. Preparación del producto intermedio 35



Se añadió en porciones NaH (0,396 g, 0,0099 mol; 60%) a una disolución con agitación de 2,6-diclorofenol en THF (50 ml; p.a. secado sobre tamices moleculares) bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla durante 15 minutos y

entonces se añadió cloruro de 4-(4-nitrofenil)-1-piperazincarbonilo (0,89 g, 0,0033 mol). Se continuó agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se sometió a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (200 ml). Se agitó esta mezcla durante 15 minutos y entonces se separó el producto por filtración, se lavó con H_2O y se secó (50ºC, a vacío). Rendimiento: 1,3 g del producto intermedio 35 (99%).

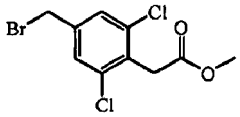
b. Preparación del producto intermedio 36



Se hidrogenó una disolución de producto intermedio 35 (1,3 g, 0,00328 mol) en ácido acético (50 ml) y una disolución de tiofeno (6,901 ml, 0,00328 mol; al 4% en DIPE) con Pt/C al 5% (0,3 g) como catalizador. Tras captarse 3 eq. de H_2, se separó el catalizador por filtración. Se evaporó el filtrado y se coevaporó con tolueno (2 x). Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó la disolución con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en Et_2O, se separó por filtración y se lavó con Et_2O (3x). Se secó el producto (50ºC, a vacío). Rendimiento: 0,94 g del producto intermedio 36.

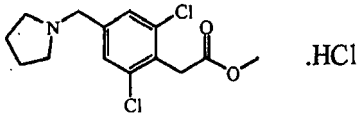
Ejemplo A16

a. Preparación del producto intermedio 39



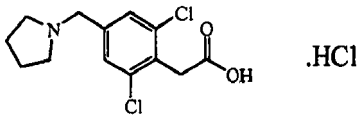
Se disolvió éster metílico del ácido 2,6-dicloro-4-metil-bencenoacético (10,27 g, 0,044 mol) en 100 ml de CCl_4. Entonces, se añadieron N-bromosuccinimida (0,053 mol) y 2,2'-(1,2-diazenodiil)bis[2-metilpropanonitrilo] (0,0022 mol) a la disolución. Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 10 horas. Se enfrió la disolución y se hizo pasar a través de una capa de gel de sílice. Se lavó el gel de sílice con CCl_4 (aproximadamente 100 ml) y hexano (aproximadamente 200 ml). Se concentraron los filtrados combinados a vacío. El residuo obtenido se volvió cristalino tras enfriarse (12,85 g). Tras la recristalización en hexano, se obtuvieron 10,30 g del producto intermedio 39.

b. Preparación del producto intermedio 40



Se mezclaron producto intermedio 39 (8,682 g) y pirrolidina (6,86 ml) y se calentaron a 90-100ºC durante 5 minutos. Se añadió H_2O (50 ml), y se extrajo la mezcla resultante con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Se trató el residuo obtenido (8,178 g como un aceite marrón) con una disolución en éter de HCl (2 M, 25 ml). Se obtuvo un precipitado semicristalino. Se decantó un exceso de la disolución en éter de HCl, se añadió algo de éter (aproximadamente 30 ml) y se añadió gota a gota algo de acetona con agitación hasta que se formó un producto cristalino. Se separó el precipitado formado por filtración, se lavó con acetona y se secó al aire. Rendimiento: 5,347 g del producto intermedio 40 (.HCl).

c. Preparación del producto intermedio 41

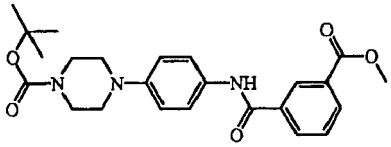


Se disolvieron el producto intermedio 40 (5,00 g, 14,76 mmol) y $LiOH.H_2O$ (1,24 g, 29,53 mmol) en una mezcla de H_2O (20 ml) y MeOH (40 ml) y se sometieron a reflujo durante 20 minutos. Entonces se añadió HCl conc. (3 ml) y se evaporó la mezcla a vacío. Entonces se añadió HCl conc. (5 ml) y se diluyó la suspensión resultante con acetona

(aproximadamente 20 ml). Se sometió la suspensión a reflujo durante 5 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó por filtración el producto cristalino amarillento formado, se lavó con acetona y se secó al aire. Rendimiento: 3,791 g del producto intermedio 41 (.HCl) (79%).

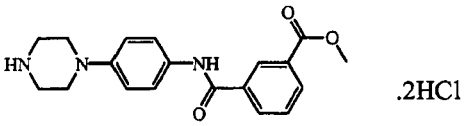
Ejemplo A17

a. Preparación del producto intermedio 42



Se mezclaron éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-(4-aminofenil)-1-piperazincarboxílico (1,00 g, 3,61 mmol), éster 1-metílico del ácido 1,3-bencenodicarboxílico (4,33 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazoliltetrametilisouronio (TBTU) (5,03 mmol) y Et_3N (1,50 ml, 10,7 mmol) en CH_3CN (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Se separó el producto cristalino por filtración de la mezcla de reacción, se lavó con H_2O y se secó al aire. Rendimiento: 1,262 g del producto intermedio 42 (80%).

b. Preparación del producto intermedio 43

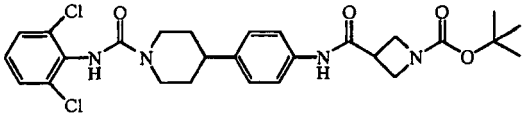


Se añadió una disolución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a una mezcla de producto intermedio 42 (1,262 g, 2,87 mmol) y 15 ml de dioxano. Se agitó la suspensión espesa resultante a 45-50ºC durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se separó el producto cristalino por filtración, se lavó con acetona, hexano y se secó a vacío. Rendimiento: 1,118 g del producto intermedio 43 (95%; .2 HCl).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

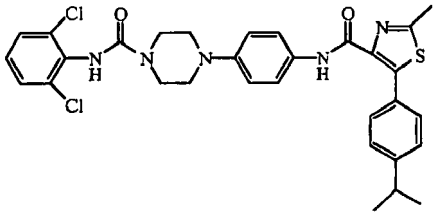
Ejemplo B1

a. Preparación del compuesto 1



Se disolvió éster del ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,3-azetidindicarboxílico (0,001 mol) en DMF (5 ml) para obtener la disolución madre (I). Se puso parte de la disolución madre (I) (1,2 ml, que contenía 0,00024 mol de éster del ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,3-azetidindicarboxílico) en el MiniBlock. Se añadió PS-carbodiimida, 1,9 mmol/g (0,0004 mol) con ArgoScoop. Se añadió una disolución de 1-hidroxi-*1H*-benzotriazol (0,00030 mol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 2 (preparado según A1.b) (0,0002 mol) en DMF (3,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadieron MP-carbonato, 2,8 mmol/g (0,00090 mol) y NCO unido a resina, 1,8 mmol/g (0,0002 mol) con ArgoScoop. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, entonces se filtró. Se añadió CH_2Cl_2 (4 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente del filtrado (evaporador de disolvente Genevac®). Se purificó el residuo (± 0,120 g) mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,014 g de compuesto 1.

b. Preparación del compuesto 2

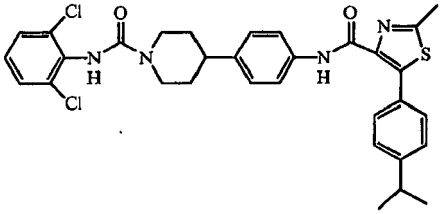


Se disolvió el producto intermedio 7 (preparado según A3.b) (0,00012 mol) en DMF (1,2 ml). Se añadieron PS-carbodiimida, 2,1 mmol/g (0,0002 mol) y 1-hidroxi-*1H*-benzotriazol (0,00015 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 5 (preparado según A2.b) (0,0001 mol) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadieron MP-carbonato, 6,2 mmol/g (0,00045 mol) y N=C=O unido a resina. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla. Se añadió CH_2Cl_2 (2 ml). Se agitó la mezcla durante una hora, entonces se filtró de nuevo. Se evaporó el disolvente del filtrado (evaporador de disolvente Genevac®). Se purificaron los residuos impuros mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,0128 g del compuesto 2.

Se preparó el compuesto 65 según el procedimiento descrito anteriormente excepto por el producto intermedio 7 reactante que debe reemplazarse por ácido 2-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carboxílico (preparado según A8.b).

Se preparó el compuesto 18 según el procedimiento descrito anteriormente excepto por el producto intermedio 7 reactante que debe reemplazarse por el producto intermedio 16 (preparado según A7.b).

c. Preparación del compuesto 3

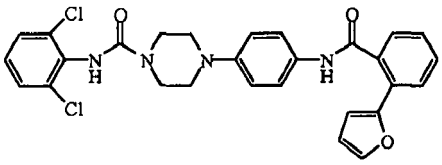


Se disolvió el producto intermedio 7 (preparado según A3.b) (0,00012 mol) en DMF (1,2 ml). Se añadieron PS-carbodiimida, 2,1 mmol/g (0,0002 mol) y 1-hidroxi-*1H*-benzotriazol (0,00015 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 2 (preparado según A1.b) (0,0001 mol) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadieron MP-carbonato, 6,2 mmol/g (0,00045 mol) y N=C=O unido a resina (0,0001 mol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla. Se añadió CH_2Cl_2 (2 ml). Se agitó la mezcla durante una hora, entonces se filtró de nuevo. Se evaporó el disolvente del filtrado (evaporador de disolvente Genevac®). Se purificó el residuo impuro mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,015 g del compuesto 3.

Se preparó el compuesto 54 según el procedimiento descrito anteriormente excepto por el producto intermedio 7 reactante que debe reemplazarse por ácido 2-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carboxílico (preparado según A8.b).

Se preparó el compuesto 55 según el procedimiento descrito anteriormente excepto por el producto intermedio 7 reactante que debe reemplazarse por el producto intermedio 18 (preparado según A8.b).

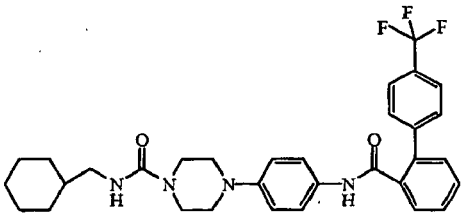
d. Preparación del compuesto 4



Se añadió una disolución de PS-carbodiimida y 1-hidroxi-*1H*-benzotriazol en DMF (1 ml) a una disolución de ácido 2-(2-furanil)benzoico en DMF (1,2 ml) y entonces se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución de producto intermedio 5 (preparado según A2.b) en DMF (1 ml) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron MP-carbonato (c.s.) y polímero de N=C=O unido a resina (c.s.) a la mezcla de reacción y se agitó de nuevo durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción para dar como resultado el filtrado F1. Se agitó el residuo durante 2 horas en CH_2Cl_2 (3 ml). Se filtró esta mezcla para dar como resultado el filtrado F2. Se combinaron F1 y F2 y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con las fases móviles mencionadas (fase A: (NH_4OAc al 0,5% en H_2O)/CH_3CN 90/10); fase B: CH_3OH (opcional); fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,002 g del compuesto 4.

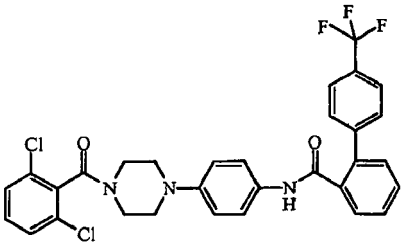
Ejemplo B2

a. Preparación del compuesto 5



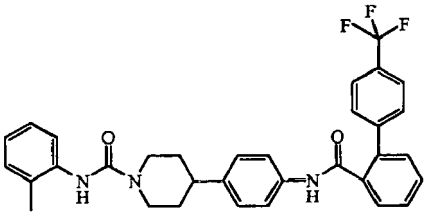
Se disolvió (isocianatometil)-ciclohexano (0,00011 mol) en DMF (3 ml). Se añadió producto intermedio 9 (preparado según A4.b) (0,0001 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron PS-trisamina (3,2 mmol/g) (0,0001 mol) y N=C=O unido a resina, 1,8 mmol/g (0,0001 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla. Se añadió CH_2Cl_2 (2 ml). Se agitó la mezcla durante una hora, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. Rendimiento: 0,051 g del compuesto 5.

b. Preparación del compuesto 6



Se agitó una mezcla de producto intermedio 9 (preparado según A4.b) (0,00023 mol) y PS-NMM (2,03 mmol/g) (0,00023 mol) en DMF (3 ml) durante 15 minutos. Se añadió una disolución de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (0,00035 mol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió más PS-NMM (2,03 mmol/g; Argonaut) (0,05 g) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoílo extra y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió PS-trisamina (4,35 mmol/g; Novabiochem) (0,0002 mol) y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se agitó el filtrado con PS-TsOH (0,1 g) durante la noche. Se filtró la mezcla y se purificó el filtrado mediante HPLC sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μm; eluyente: ((NH_4OAc al 0,5% en H_2O)/CH_3CN 90/10)/CH_3OH/CH_3CN (0 minutos) 75/25/0, (10,00 minutos) 0/50/50, (16,00 minutos) 0/0/100, (18,10-20 minutos) 75/25/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con CH_2Cl_2 y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,127 g del compuesto 6.

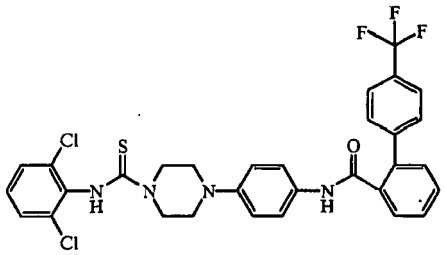
c. Preparación del compuesto 7



Se disolvió 1-isocianato-2-metilbenceno (0,00011 mol) en DMF (3 ml). Se añadió producto intermedio 12 (preparado según A5.b) (0,0001 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron PS-trisamina (0,0001 mol; 3,2 mmol/g) y N=C=O unido a resina, 1,8 mmol/g (0,0001 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla. Se añadió CH_2Cl_2 (2 ml). Se agitó la mezcla durante una hora, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificaron los residuos menos puros mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,0048 g del compuesto 7.

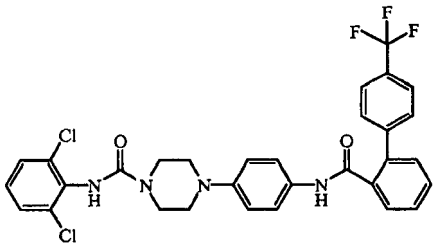
Ejemplo B3

a. Preparación del compuesto 8



Se agitó una mezcla de producto intermedio 9 (preparado según A4.b) (0,00023 mol) y Et_3N (0,1 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) hasta la disolución completa. Se añadió 1,3-dicloro-2-isotiocianatobenceno (0,0003 mol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se lavó la mezcla con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 ml), entonces se filtró a través de Extrelut y se evaporó el disolvente del extracto. Se purificó el residuo mediante HPLC sobre Hyperprep RP-C18 BDS (100 g, 100 A, 8 μm; eluyente: [(NH_4OAc al 0,5% en H_2O)/CH_3CN 90/10)]/CH_3OH/CH_3CN (0 min) 75/25/0, (10 min) 0/50/50, (16 min) 0/0/100, (18,10-20,00 min) 75/25/0). Se recogieron las fracciones puras y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,059 g del compuesto 8. Punto de fusión: 224,5ºC.

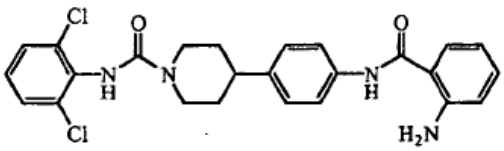
b. Preparación del compuesto 9



Se agitó una mezcla de producto intermedio 9 (preparado según A4.b) (0,00023 mol) y Et_3N (0,1 ml) en CH_2Cl_2, anhidro (5 ml) hasta la disolución completa. Se añadió 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,0003 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche, entonces se filtró y se lavó el precipitado con CH_2Cl_2, entonces se secó. Rendimiento: 0,104 g del compuesto 9. Punto de fusión: 289,0ºC.

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 10

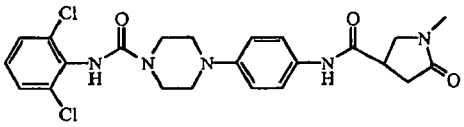


.trifluoroacetato

Se agitó una mezcla de producto intermedio 3 (preparado según A1.c) (0,0002 mol; aproximadamente, producto intermedio en bruto) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) en CH_2Cl_2 (2 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó parcialmente el disolvente (evaporador de disolvente Genevac®). Se añadió tolueno al concentrado y se formó una mezcla azeotrópica en el evaporador rotatorio. Rendimiento: 0,008 g del compuesto 10.

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 11

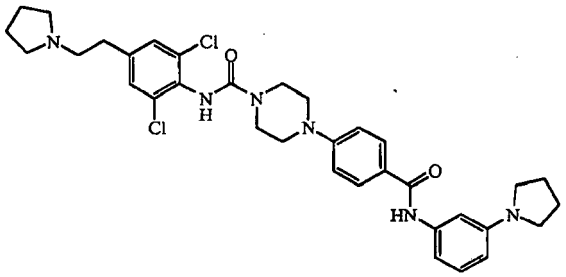


Se añadió monoclorhidrato de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,000302 mol) a una mezcla de producto intermedio 5 (preparado según A2.b) (0,000275 mol), ácido 1-metil-5-oxo-3-pirrolidincarboxílico (0,000275 mol), 1-hidroxi-*1H*-benzotriazol (0,000028 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,000329 mol) en

THF, se secó sobre tamices moleculares de 3Å (5 ml) y entonces se agitó durante 64 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente (bajo N_2). Se agitó el residuo en CH_3OH (5 ml) y H_2O (5 ml) y entonces se calentó hasta el punto de ebullición. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente sin agitación. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con CH_3OH y se secó (vacío, durante la noche). Rendimiento: 0,082 g del compuesto 11.

Ejemplo B6

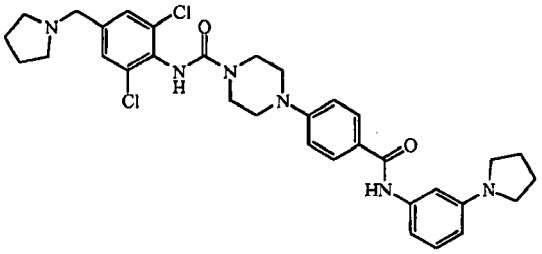
Preparación del compuesto 129



Se disolvió el producto intermedio 20 (0,55 g, 1,569 mmol) (preparado según A9.b) en Et_3N (1,1 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). Se añadieron el producto intermedio 23 en bruto (0,448 g) (preparado según A10.c) y CH_2Cl_2 (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas y entonces se agitó la mezcla en una disolución saturada de $NaHCO_3$ en H_2O. Se añadieron CH_2Cl_2/MeOH 90/10 y H_2O y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica separada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE y se separó por filtración. Se lavó el producto con EtOH y DIPE (una vez). Se secó el producto (50ºC, 18 horas, a vacío). Rendimiento: 0,727 g del compuesto 129 (73%).

Ejemplo B7

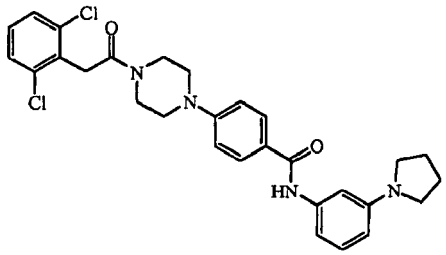
Preparación del compuesto 130



Se añadió DECP (0,357 ml, 0,00239 mol) a una disolución con agitación de producto intermedio 28 (0,57 g, 0,00119 mol) (preparado según A11.d-1) y 3-(1-pirrolidinil)-bencenamina (0,25 g, 0,00143 mol) en Et_3N (0,671 ml, 0,00478 mol) y CH_2Cl_2 (35 ml) a temperatura ambiente. Tras 48 horas, se añadió más DECP (0,0893 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió más Et_3N (0,336 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ y se agitó la mezcla. Se separaron las fases y se secó la fase de CH_2Cl_2 ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se purificó el residuo mediante cromatografía FLASH (sílice; eluyente: CH_2Cl_2/MeOH desde 99/1 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,491 g) mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: el 90% de una disolución de NH_4OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH_3CN; fase B: CH_3OH; fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron parcialmente los disolventes. Se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajeron los productos orgánicos con CH_2Cl_2. Se separaron las fases y se secó la fase de CH_2Cl_2 ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en DIPE y se separó el sólido por filtración y se secó (50ºC, 72 horas, a vacío). Rendimiento: 0,184 g del compuesto 130.

Ejemplo B8

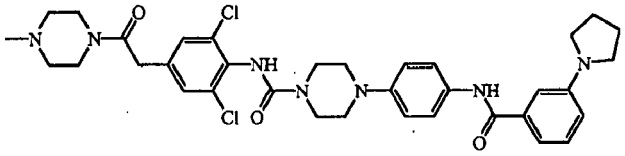
Preparación del compuesto 131



Se añadieron ácido 2,6-dicloro-bencenoacético (0,102 g, 0,499 mmol) y DIPEA (0,6 ml) a una disolución de producto intermedio 20 (0,175 g, 0,499 mmol) en CH_3CN (5 ml; seco) y DMF (2 ml; seca). Se añadió DEPC (1,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para producir 0,155 g del compuesto 131 (58%).

Ejemplo B9

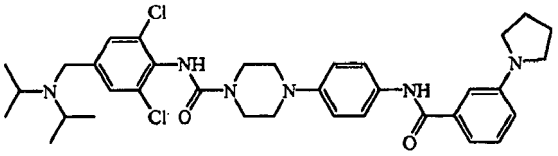
Preparación del compuesto 136



Se agitó el producto intermedio 32 (0,5 g, 0,00152 mol) (preparado según A13.b) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió esta mezcla a una disolución con agitación de producto intermedio 30 (0,54 g, 0,00153 mol) (preparado según A12.b) en Et_3N (1 ml, 0,00712 mol) y CH_2Cl_2 (20 ml). Tras 2 horas, se añadieron CH_2Cl_2 (50 ml) y una disolución semisaturada de $NaHCO_3$ (c.s.) y se agitó la mezcla. Posteriormente, se añadieron MeOH (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Entonces se dejó la mezcla sin agitar durante 48 horas, pero las capas no se separaron apropiadamente. Por tanto, se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas (Dicalite®). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno, produciendo 1,006 g. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; fase B: CH_3OH; fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente hasta que sólo se obtuvo la fase de agua. Se neutralizó esta fase de agua con $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Se secó la fase orgánica separada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente y se coevaporó con tolueno. Se agitó el residuo en Et_2O y se separó el sólido por filtración, produciendo 0,032 g del compuesto 136.

Ejemplo B10

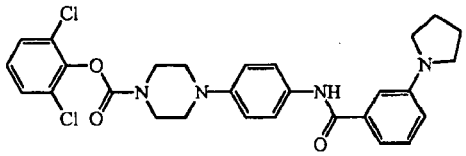
Preparación del compuesto 137



Se disolvió el producto intermedio 30 (0,465 g, 0,00133 mol) (preparado según A12.b) en CH_2Cl_2 (10 ml) y Et_3N (1 ml, 0,00712 mol) dando como resultado una mezcla turbia marrón. Se disolvió el producto intermedio 34 (0,4 g, 0,00133 mol) (preparado según A14.b) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió esta disolución a la mezcla turbia marrón. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y entonces se separó por filtración y se lavó (2 x con CH_2Cl_2, 1 x con CH_3CN y de nuevo 1 x con CH_2Cl_2). Se secó el sólido (50ºC, 18 horas, a vacío). Rendimiento: 0,505 g del compuesto 137 (56%).

Ejemplo B11

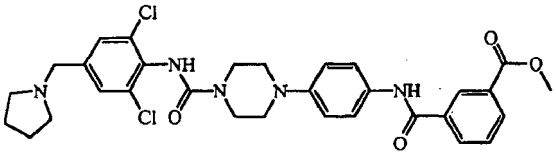
Preparación del compuesto 139



Se añadió DECP (0,253 ml, 0,00169 mol) a una disolución con agitación de producto intermedio 36 (0,564 g, 0,00154 mol) (preparado según A15.b) y ácido 3-(1-pirrolidinil)benzoico (0,309 g, 0,00162 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml; p.a.) y Et_3N (0,433 ml, 0,00308 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas bajo atmósfera de N_2. Entonces se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió CH_2Cl_2/MeOH 90/10 (10 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica (H_2O), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en Et_2O/EtOAc (10 ml/10 ml), se separó por filtración, se lavó (EtOAc/Et_2O en primer lugar 1/1, luego 0/1) y se secó (50ºC, a vacío). Rendimiento: 0,655 g del compuesto 139 (79%).

Ejemplo B12

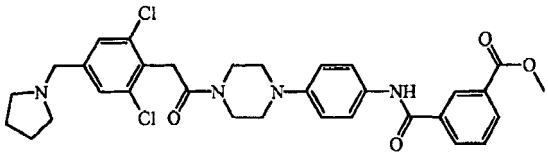
Preparación del compuesto 140



Se añadió DECP (1,167 ml, 0,00703 mol) a una disolución con agitación de producto intermedio 38 (2,1 g, 0,00468 mol) (preparado según A11.d-2) y éster 1-metílico del ácido 1,3-bencenodicarboxílico (0,886 g, 0,00492 mol) en Et_3N (1,316 ml, 0,00937 mol) y CH_2Cl_2 (100 ml; p.a.). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente y entonces se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y CH_2Cl_2/MeOH 1/1 (40 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separaron las fases y se agitó la fase orgánica con H_2O (50 ml) y se dejó reposar durante la noche en un embudo separado. Se separó el precipitado en la fase orgánica por filtración, se lavó (CH_2Cl_2) y se secó (50ºC, a vacío), produciendo 0,54 g del compuesto 140 (19%). Se evaporó el filtrado y se agitó el residuo en acetona, se separó por filtración, se lavó (acetona) y se secó (50ºC, a vacío), produciendo 1 g del compuesto 140 (35%).

Ejemplo B13

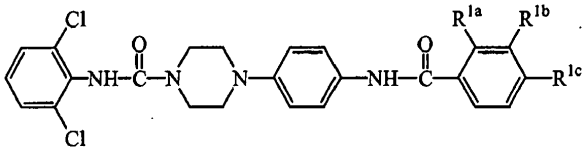
Preparación del compuesto 145



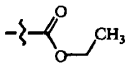
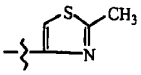
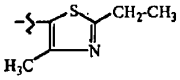
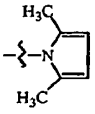
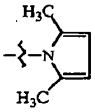
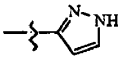
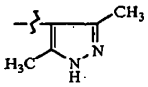
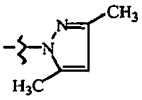
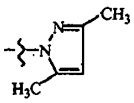
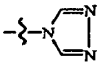
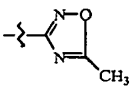
Se añadieron TBTU (4,20 mmol) y Et_3N (2,08 ml, 15,0 mmol) a una suspensión de producto intermedio 41 (3,60 mmol) (preparado según A16.c) en CH_3CN (10 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Entonces, se añadió producto intermedio 43 (2,71 mmol) (preparado según A17.b) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Se separó el producto cristalino por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetona y se secó al aire. Rendimiento: 1,406 g del compuesto 145 (85%).

Las tablas 1 a 7 enumeran los compuestos que se prepararon en analogía a uno de los ejemplos anteriores. Los compuestos 69, 107 y 119 son ejemplos ilustrativos.

Tabla 1:



N.º de comp.	N.º de ej.	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}

125	B2	H		H
12	B1.d	H		H
13	B1.d	H		H
4	B1.d		H	H
14	B1.d	H		H
15	B1.d	H	H	
16	B1.d	H		H
17	B1.d	H		H
18	B1.b		H	H
19	B1.d	H	H	
20	B1.d	H		H
21	B1.d	H	H	
22	B1.d		H	H
23	B1.d	H		H
24	B1.d	H	H	
25	B1.d	H	H	
26	B1.d		H	H
27	B1.d	H	H	
28	B1.d	H		H
29	B1.d	H	H	
30	B1.d	H	H	

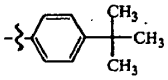
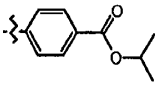
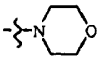
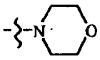
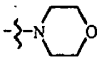
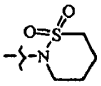
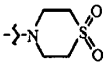
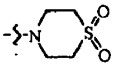
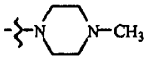
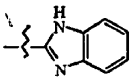
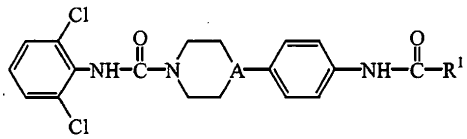
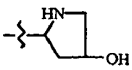
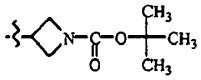
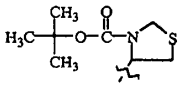
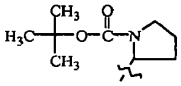
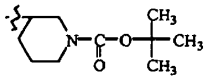
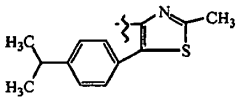
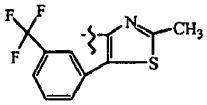
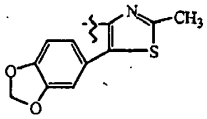
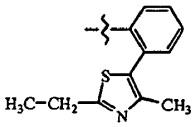
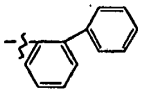
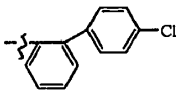
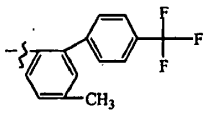
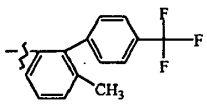
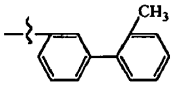
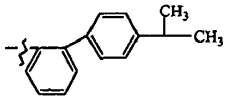
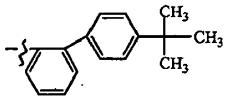
31	B1.d	H		H
32	B1.d		H	H
33	B1.d	H	H	
34	B1.b		H	H
35	B1.b		H	H
36	B1.b	H		H
127	B2	H		H
37	B1.d	H		H
38	B1.d	H	H	
39	B1.d		H	H
40	B1.d	H		H
41	B1.d	H		H
42	B1.d		H	H
43	B1.d	H		H
44	B1.d	H	H	
45	B1.d		H	H
126	B2	H	H	

Tabla 2:



N.º de comp.	N.º de ej.	A	R^1	Sal
46	B4	CH		trifluoroacetato
47	B4	CH		trifluoroacetato
48	B4	CH		trifluoroacetato

10	B4	CH		trifluoroacetato
49	B4	CH		trifluoroacetato
1	B1.a	CH		
50	B1.a	CH		
51	B1.a	CH		
52	B1.a	CH		
3	B1.c	CH		
53	B1.c	CH		
54	B1.c	CH		
55	B1.c	CH		
56	B1.c	CH		
57	B1.c	CH		
58	B1.c	CH		
59	B1.c	CH		
60	B1.c	CH		
61	B1.c	CH		
62	B1.c	CH		

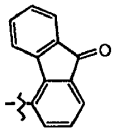
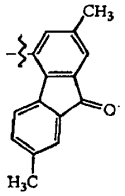
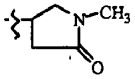
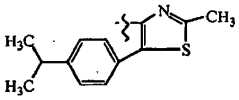
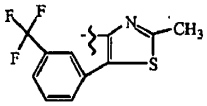
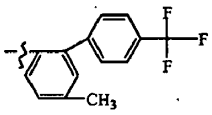
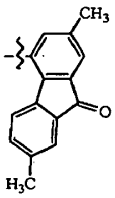
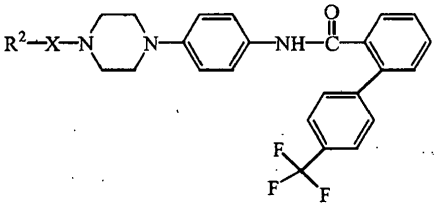
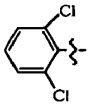
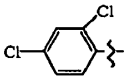
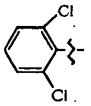
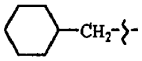
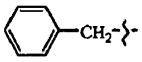
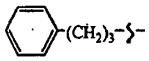
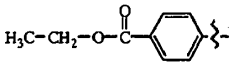
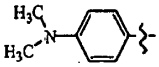
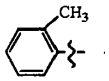
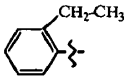
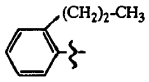
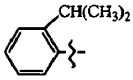
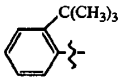
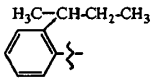
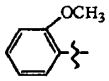
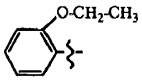
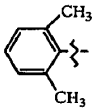
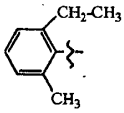
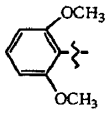
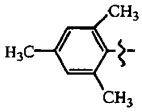
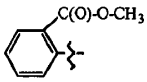
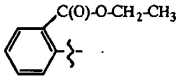
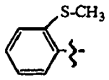
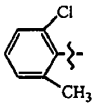
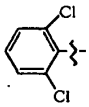
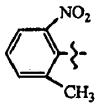
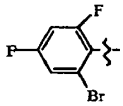
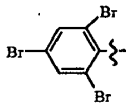
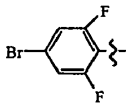
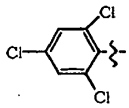
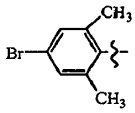
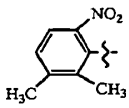
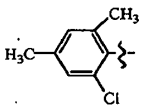
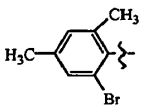
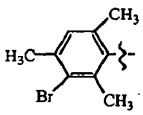
63	B1.c	CH		
64	B1.c	CH		
11	B5	N		
2	B1.b	N		
65	B1.b	N		
66	B1.b	N		
67	B1.b	N		

Tabla 3:



N.º de comp.	N.º de ej.	X	R^2
6	B2.b	-C=O	
68	B3.a	-NH-C=S	
8	B3.a	-NH-C=S	
69	B3.b	-NH-C=O	$(CH_3)_3$-C-
5	B2.a	-NH-C=O	
70	B3.b	-NH-C=O	

71	B2.a	-NH-C=O	
72	B3.b	-NH-C=O	
73	B2.a	-NH-C=O	
74	B2.a	-NH-C=O	
75	B2.a	-NH-C=O	
76	B2.a	-NH-C=O	
77	B2.a	-NH-C=O	
78	B2.a	-NH-C=O	
79	B2.a	-NH-C=O	
80	B2.a	-NH-C=O	
81	B2.a	-NH-C=O	
82	B2.a	-NH-C=O	
83	B2.a	-NH-C=O	
84	B2.a	-NH-C=O	
85	B2.a	-NH-C=O	
86	B2.a	-NH-C=O	
87	B2.a	-NH-C=O	
88	B2.a	-NH-C=O	
89	B2.a	-NH-C=O	

90	B2.a	-NH-C=O	
91	B2.a	-NH-C=O	
92	B2.a	-NH-C=O	
93	B2.a	-NH-C=O	
94	B2.a	-NH-C=O	
9	B3.b	-NH-C=O	
95	B2.a	-NH-C=O	
96	B2.a	-NH-C=O	
97	B2.a	-NH-C=O	
98	B2.a	-NH-C=O	
99	B2.a	-NH-C=O	
100	B2.a	-NH-C=O	
101	B2.a	-NH-C=O	
102	B2.a	-NH-C=O	
103	B2.a	-NH-C=O	
104	B2.a	-NH-C=O	

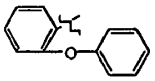
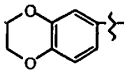
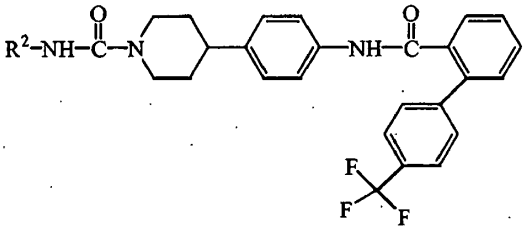
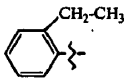
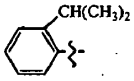
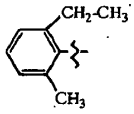
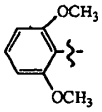
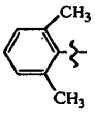
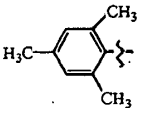
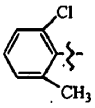
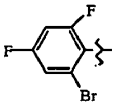
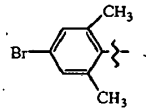
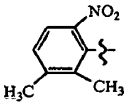
105	B2.a	-NH-C=O	
106	B2.a	-NH-C=O	

Tabla 4:



N.º de comp.	N.º de ej.	R^2
107	B2.a	CH_2=CH-CH_2-
7	B2.c	
108	B2.c	
109	B2.c	
110	B2.c	
111	B2.c	
128	B2	
112	B2.c	
113	B2.c	
114	B2.c	
115	B2.c	
116	B2.c	

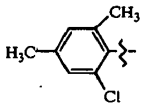
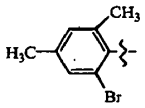
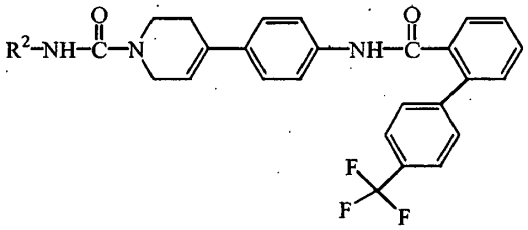
117	B2.c	
118	B2.c	

Tabla 5:



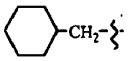
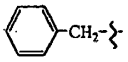
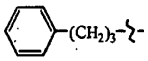
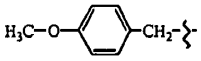
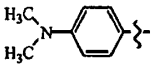
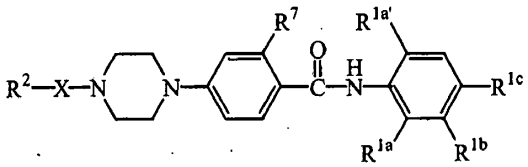
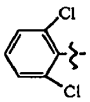
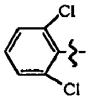
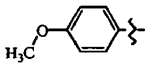
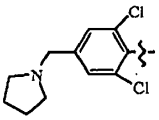
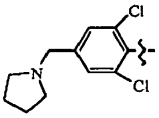
N.º de comp.	N.º de ej.	R^2
119	B2.c	CH_3-CH_2-CH_2-
120	B2.c	
121	B2.c	
122	B2.c	
123	B2.c	
124	B2.c	

Tabla 6:



N.º de comp.	N.º de ej.	X	R^2	R^{1a}	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^7
131	B8	-CH_2-C=O		H	H		H	H
134	B8	-CH_2-C=O		Cl	Cl	H	H	H
135	B8	-CH_2-NH-C=O		Cl	Cl	H	H	H
133	B7	-NH-C=O		H	H	H	$-OCH_3$	F
130	B7	-NH-C=O		H	H		H	H

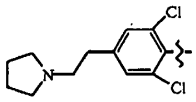
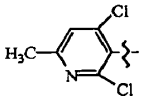
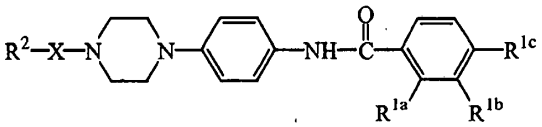
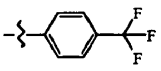
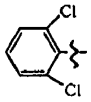
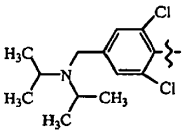
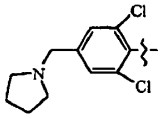
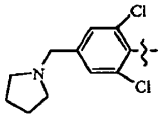
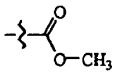
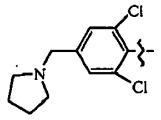
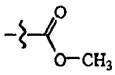
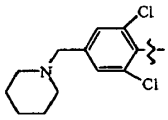
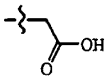
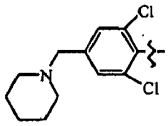
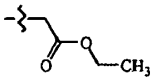
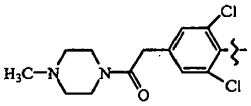
129	B6	-NH-C=O		H	H		H	H
132	B8	-CH_2-C=O		H	H		H	H

Tabla 7:



N.º de comp.	N.º de ej.	X	R^2	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}
144	B2	-NH-C=O			H	H
142 fuente comercial	B2	-CH_2-C=O		H	Br	H
141 fuente comercial	B2	-CH_2-C=O		H	H	-$(CH_2)_3CH_3$
139	B11	-O-C=O		H		H
137	B10	-NH-C=O		H		H
146	B13	-CH_2-C=O		H		H
145	B13	-CH_2-C=O		H		H
140	B12	-NH-C=O		H		H
143	B12	-NH-C=O		H		H
138	B12	-NH-C=O		H		H
136	B9	-NH-C=O		H		H

C. PARTE ANALÍTICA

CL-EM

Par la caracterización mediante CL-EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

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

Procedimiento general B

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

Procedimiento general C

Se realizaron los análisis de CL-EM para los compuestos en el instrumento Surveyor MSQ™ (Thermo Finnigan, EE.UU.) que comprende un detector por red de fotodiodos (PDA; 190-800 nm) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con APCI (ionización química a presión atmosférica, iones + o -). Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 45 hasta 1000 (de unidad de masa atómica) en 0,3 segundos. Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga en corona de 10 μA y un voltaje de cono 30 V. La temperatura de la sonda de APCI era de 640ºC. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de datos con un sistema de datos Xcalibur™.

Método 1

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de ultra alta resolución) de fase inversa en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice con puente (BEH) (1,7 μm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H_2O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 2

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 3 (sólo EM)

Para varios de los compuestos sólo se registraron los espectros de masas (no R(t)). Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140ºC. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 4

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 45ºC. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H_2O/metanol 95/5; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% A, el 49% de B y el 50% de C en 7 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto. Se usó un volumen de inyección de 10 μl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva.

Método 5

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 45ºC. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 μm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 70% de metanol + el 30% de H_2O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H_2O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 6

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 60ºC. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C 18 (3,5 μm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 7

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Waters XTerra MS C18 (3,5 μm, 2,1 x 30 mm) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante 0,1 minutos. Entonces se aplicó un gradiente hasta el 5% de A y el 95% de B en 3 minutos y se mantuvo durante 0,8 minutos. El volumen de inyección era de 1 μl. La columna estaba a temperatura ambiente.

Tabla 8: Datos analíticos de CL-EM - R_t significa tiempo de retención (en minutos), $[MH]^+$ significa la masa protonada del compuesto (base libre), Método se refiere al método usado para CL-EM.

N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método	N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método
1	-	547	3	33	1,12	537	1
2	1,46	608	1	34	1,25	545	1
3	1,48	607	1	35	1,41	601	1
4	1,24	535	1	36	-	559	3
5	1,40	565	1	37	1,23	552	1
6	n.d.	n.d.		38	1,19	554	1
7	1,39	558	1	39	1,27	554	1
8	n.d.	n.d.		40	1,21	554	1
9	n.d.	n.d.		41	1,15	602	1
10	5,61	483	2	42	1,12	602	1
11	4,24	490	2	43	1,11	602	1
12	1,35	538	1	44	0,86	571	1
13	1,16	552	1	45	1,04	585	1
14	1,33	535	1	46	4,04	447	2
15	1,19	536	1	47	4,41	477	2

16	1,23	536	1
17	1,30	566	1
18	-	594	3
19	1,38	562	1
20	1,38	562	1
21	1,21	535	1
22	0,88	535	1
23	0,92	535	1
24	0,92	535	1
25	1,16	535	1
26	1,17	563	1
27	1,29	563	1
28	1,30	563	1
29	1,04	536	1
30	1,25	551	1
31	1,11	551	1

48	5,25	479	2
49	4,23	475	2
50	-	579	3
51	-	561	3
53	1,43	633	1
54	1,37	609	1
55	1,26	593	1
56	1,29	544	1
57	-	578	3
58	1,38	626	1
59	1,37	626	1
60	-	558	3
61	-	586	3
62	1,43	600	1
63	-	570	3
64	-	598	3

N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método
65	1,40	634	1
66	-	627	3
67	1,32	599	1
68	1,43	629	1
69	1,36	525	1
70	1,32	559	1
71	1,41	587	1
72	1,40	617	1
73	1,14	588	1
74	1,32	559	1
75	1,35	573	1
76	1,42	587	1
77	1,41	587	1
78	1,40	601	1
79	1,44	601	1
80	1,33	575	1
81	1,41	589	1
82	1,37	573	1
83	1,36	587	1
84	1,31	605	1
85	1,40	587	1
86	1,43	603	1
87	1,43	617	1

N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método
96	1,33	659	1
97	-	779	3
98	-	659	3
99	1,39	647	1
100	1,43	651	1
101	1,32	618	1
102	1,36	607	1
103	1,37	651	1
104	1,41	665	1
105	1,41	637	1
106	1,33	603	1
107	1,34	508	1
108	1,38	572	1
109	1,44	586	1
110	1,39	586	1
111	1,35	604	1
112	1,43	586	1
113	1,36	592	1
114	1,35	658	1
115	1,45	650	1
116	1,39	617	1
117	1,42	606	1
118	1,43	650	1

88	-	623	3	119	-	508	3
89	1,35	579	1	120	-	562	3
90	1,31	563	1	121	1,36	556	1
91	-	671	3	122	1,41	584	1
92	-	590	3	123	1,35	586	1
93	1,39	591	1	124	1,20	585	1
94	1,33	593	1	125	1,23	541	1
95	1,30	604	1	126	1,17	546	1

N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método	N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método
127	1,38	631	1	137	7,14	651	2
128	1,36	572	1	138	1,48	652	7
129	5,69	635	2	139	7,04	539	4
130	5,75	621	6	140	5,12	610	2
131	1,38	537	1	141	1,43	470	1
132	8,42	552	5	142	1,34	492	1
133	0,94	600	1	143	1,40	624	7
134	1,27	536	1	144	n.d.	n.d.	-
135	5,52	513	2	145	0,96	609	1
136	1,03	678	1	146	0,89	595	1

Tabla 9: Datos analíticos de CL-EM - R_t significa tiempo de retención (en minutos), $[MH]^-$ significa la masa desprotonada del compuesto (modo negativo), Método se refiere al método usado para CL-EM.

N.º de comp.	R_t	$[MH]^-$	Método
52	-	573	3
32	1,05	535	1

Puntos de fusión

Para varios de los compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) usando un instrumento DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30ºC/minuto. La temperatura máxima fue de 400ºC. Los valores son valores máximos. Se reúnen los resultados en la tabla 10.

Tabla 10

N.º de comp.	p.f. (ºC)	N.º de comp.	p.f. (ºC)	N.º de comp.	p.f. (ºC)
132	238,13	137	270,85	140	247,52
136	254,77	139	212,69		

Para varios de los compuestos, se determinaron los p.f. usando un aparato Gallenkamp de Sanyo Gallenkamp. N.º de comp. 138: 198-199ºC; n.º de comp. 143: 249-250ºC; n.º de comp. 133: 237-239ºC; n.º de comp. 145: 218-221ºC; n.º de comp. 146: 208-210ºC.

D. EJEMPLO FARMACOLÓGICO

A) Medición de la inhibición de la actividad de DGAT1 por los presentes compuestos

Se examinó la actividad de inhibición de los presentes compuestos sobre la actividad de DGAT1 en un ensayo de procedimiento de un único pocillo que usa preparaciones de membrana que comprenden DGAT1 y micelas que comprenden sustrato de DGAT1 y que determina triacilglicerol radiactivo formado que entra en estrecha proximidad de una superficie de placa FlashPlate mediante radioluminiscencia.

Dicho ensayo se describe en gran detalle en el documento WO2006/067071, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia.

Por actividad de DGAT1 quiere decirse la transferencia de ácidos grasos activados por coenzima A a la posición 3 de 1,2-diacilgliceroles, formando así una molécula de triglicérido, mediante la enzima DGAT1.

ETAPA 1 DEL ENSAYO: Expresión de DGAT1

Se clonó DGAT1 humana (NM012079.2) en el vector pFastBac, que contenía el inicio de traducción, una etiqueta FLAG en el extremo N-terminal tal como se describe en la bibliografía y una secuencia Kozak viral (AAX) que precede al ATG para mejorar la expresión en células de insecto. Se realizó la expresión tal como se describe en la bibliografía (Cases, S., Smith, S.J., Zheng, Y., Myers H.M., Lear, S.R., Sande, E., Novak, S., Collins, C., Welch, C.B., Lusis, A.J., Erickson, S.K. y Farese, R.V. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 13018-13023.) usando células SF9.

ETAPA 2 DEL ENSAYO: Preparación de membranas de DGAT1

Se recogieron células SF9 transfectadas durante 72 h mediante centrifugación (13000 rpm-15 min-4ºC) y se lisaron 2 veces en 500 ml de tampón de lisis (sacarosa 0,1 M, KCl 50 mM, KH_2PO_4 40 mM, EDTA 30 mM pH 7,2). Se homogeneizaron las células mediante un disruptor celular. Tras centrifugación a 1380 rpm-15min-4ºC (se desechó el SN), se resuspendió el sedimentó en 500 ml de tampón de lisis y se recogieron las membranas celulares totales mediante ultracentrifugación a 34000 rpm (100.000 g) durante 60 min (4ºC). Se resuspendieron las membranas recogidas en tampón de lisis, se dividieron en alícuotas y se almacenaron con glicerol al 10% a -80ºC hasta su uso.

ETAPA 3 DEL ENSAYO: Preparación de micelas que comprenden sustrato de DGAT

Materiales

a) 1,2-dioleoil-sn-glicerol, 10 mg/ml (1,2-diacilglicerol (DAG)). Disolver en acetonitrilo; evaporar la disolución en acetonitrilo bajo nitrógeno y reconstituir en cloroformo a una concentración final de 10 mg/ml.

b) L-α-fosfatidilcolina, 1 mg/ml (fosfatidilcolina (PC)). Disolver en cloroformo a una concentración final de 1 mg/ml y almacenar a 4ºC.

c) L-α-fosfatidil-L-serina, 1 mg/ml (fosfatidilserina (PS)). Disolver en cloroformo a una concentración final de 1 mg/ml y almacenar a 4ºC.

Método

Añadir 1 ml de dioleoil-sn-glicerol (10 mg/ml) a 10 ml de L-α-fosfatidilcolina (1 mg/ml) y 10 ml de L-α-fosfatidil-L-serina (1 mg/ml) en un envase de vidrio grueso. Evaporar bajo nitrógeno y colocar en hielo durante 15 minutos. Reconstituir en 10 ml de Tris/HCl (10 mM, pH 7,4) mediante sonicación en hielo. El procedimiento de sonificación consiste en ciclos de sonificación de 10 segundos en el baño de sonificación seguido por 10 segundos de enfriamiento en hielo y repetir este ciclo de sonificación hasta que se obtenga una disolución homogénea (se tarda aproximadamente 15 minutos). Se almacenan las micelas así obtenidas a -20ºC hasta su uso posterior y contienen DAG a una concentración final de 1,61 mM.

ETAPA 4 DEL ENSAYO: Ensayo en placas FlashPlate™ de DGAT

Materiales

a) Tampón de ensayo

Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 150 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,2%.

b) N-etilmaleimida, 5 M

Disolver 5 g en un volumen final de 8 ml de DMSO al 100% y almacenar a -20ºC en alícuotas hasta su uso posterior.

c) Mezcla de sustrato (para 1 placa de 384 pocillos = 3840 μl)

612 μl de disolución madre de micelas (51 μM final)

16,6 μl de oleoil-CoA 9,7 mM

23 μl de [^{3}H]-oleoil-CoA (49 Ci/mmol, 500 μCi/ml)

3188,4 μl de Tris pH 7,4, 10 mM

d) Mezcla enzimática (para 1 placa de 384 pocillos = 3520 μl) (5 μg/ml)

Añadir 11,73 μl de disolución madre de membrana de DGAT (disolución madre 1500 μg/ml) a 3508 μl de tampón de ensayo.

e) Mezcla de detención (para 1 placa de 384 pocillos = 7,68 ml) (250 mM)

Añadir 384 μl de N-etilmaleimida (5 M) a 3,456 ml de DMSO al 100%, y diluir adicionalmente 3,84 ml de dicha disolución con 3,84 ml de DMSO al 10%.

Método

Se sometió a ensayo la actividad de DGAT en preparaciones de membrana en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 150 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,2%, que contenían DAG 50 μM, PC/PS 32 μg/ml y [^{3}H]-oleoil-CoA 8,4 μM (a una actividad específica de 30 nCi/pocillo) en un volumen final de 50 μl en formato de 384 pocillos usando la placa Basic Image FlashPlate™ con desplazamiento al rojo (n.º de catálogo de Perkin Elmer SMP400).

En detalle, se añadieron 10 μl de mezcla enzimática y 10 μl de mezcla de sustrato a 30 μl de tampón de ensayo, opcionalmente en presencia de 1 μl de DMSO (blanco y controles) o 1 μl del compuesto que iba a someterse a prueba. Se incubó esta mezcla de reacción durante 120 minutos a 37ºC y se detuvo la reacción enzimática añadiendo 20 μl de la mezcla de detención. Se sellaron las placas y se permitió que las vesículas sedimentaran durante la noche a temperatura ambiente. Se centrifugaron las placas durante 5 minutos a 1500 rpm y se midieron en un aparato LEADseeker.

Se realizaron experimentos con diferentes concentraciones del compuesto de prueba y se calcularon y dibujaron curvas basándose en el % de $CTRL_{min}$ (% del control normalizado).Se calculó el % de $CTRL_{min}$ según la ecuación 1,

Ecuación 1: % de $CTRL_{min}$ = (muestra - CI)/(CS - CI)

en la que CS (control superior) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con enzima y sustrato pero sin compuesto de prueba, CI (control inferior) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia de fondo medido en los pocillos con sustrato sin enzima y sin compuesto de prueba, y muestra se refiere al valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con sustrato, enzima y compuesto de prueba a una concentración particular.

Los valores del % de $CTRL_{min}$ calculados forman una curva descendente de dosis-respuesta sigmoidea y a partir de esta curva se calcularon los valores de pCI_{50} ($-logCI_{50}$ en el que CI_{50} representa la concentración a la que el compuesto de prueba proporciona una inhibición del 50% de la actividad de DGAT1). La tabla 11 muestra los valores de pCI_{50} para los compuestos de fórmula (I).

Con el fin de determinar la selectividad de los presentes compuestos para DGAT1 en comparación con DGAT2, también se determinó la actividad de inhibición de los compuestos sobre DGAT2 en el ensayo anterior, modificado ligeramente para obtener condiciones de ensayo óptimas para DGAT2. Los compuestos sometidos a prueba no mostraron actividad de inhibición para DGAT2 (DGAT2 humana (NM032564), se clonó y se expresó tal como se describe en J. Biolog. Chem. 276(42), págs. 38870-38876 (2001)).

Tabla 11: Valores de pCI_{50} (valores de CI_{50} expresados en M; pCI_{50} = $-logCI_{50}$)

N.º de comp.	pCI_{50}	N.º de comp.	pCI_{50}	N.º de comp.	pCI_{50}	N.º de comp.	pCI_{50}
12	8,87	40	8,18	2	6,95	90	5,53
13	7,96	41	7,72	65	6,69	91	5,82
4	7,61	42	5,93	66	7,23	92	5,63
14	9,01	43	6,36	67	6,83	93	5,32
15	7,89	44	7,00	6	5,04	94	6,83
16	7,92	45	7,25	68	5,14	9	7,52
17	8,68	46	5,62	8	6,67	95	6,39
18	7,39	47	5,27	69	5,10	96	6,28

19	6,84	48	5,45	5	5,12	97	6,31
20	7,51	10	6,49	70	5,26	98	5,58
21	8,05	49	5,05	71	5,45	99	5,74
22	5,86	1	8,09	72	5,11	100	5,81
23	7,48	50	6,53	73	5,45	101	6,28
24	6,46	51	6,31	74	5,96	102	6,77
25	7,15	52	7,76	75	5,67	103	6,70
26	6,40	3	5,93	76	5,12	104	5,70
27	8,41	53	5,83	77	5,35	105	5,48
28	8,30	54	6,15	78	5,12	106	5,14
29	6,11	55	7,58	79	5,19	107	5,61
30	8,35	56	6,48	80	5,26	7	5,46
31	6,57	57	6,19	81	5,09	108	5,35
32	5,48	58	6,45	82	6,57	109	5,02
33	5,71	59	5,69	83	5,81	110	6,02
34	7,69	60	7,76	84	5,28	111	5,34
35	6,93	61	6,37	85	6,75	112	6,57
36	8,76	62	6,26	86	5,01	113	5,97
37	8,76	63	6,92	87	5,13	114	5,95
38	7,96	64	6,88	88	5,86	115	5,71
39	6,42	11	5,95	89	5,77	116	5,66

N.º de comp.	pCI_{50}	N.º de comp.	pCI_{50}	N.º de comp.	pCI_{50}	N.º de comp.	pCI_{50}
117	6,53	125	8,55	133	6,67	141	6,96
118	6,20	126	8,02	134	5,89	142	6,75
119	5,33	1,27	7,60	135	5,03	143	5,48
120	5,37	128	6,18	136	8,74	144	5,13
121	5,31	129	8,27	137	8,38	145	6,95
122	5,82	130	8,14	138	7,94	146	5,47
123	5,38	131	7,51	139	8,19		
124	5,17	132	7,34	140	7,90		

B) Estudio *in vivo* para determinar el efecto del compuesto de prueba sobre los niveles en plasma de GLP-1

Puede estudiarse la elevación de los niveles en plasma de GLP-1 por un inhibidor de DGAT tal como sigue:

Se priva a perros de alimentos durante un periodo de 22 horas. A tiempo 0, se les da a los animales una comida líquida, que contiene el 18% de grasas (p/p), mediante sonda nasogástrica con un tubo estomacal. Se administra el compuesto de prueba por vía oral junto con la comida. Después, se determina un perfil plasmático postprandial para GLP-1. Para ello, se recoge sangre a intervalos de tiempo predeterminados en tubos de EDTA-plasma Vacutainer enfriados en hielo y se miden los niveles de GLP-1 en las muestras tomadas a 0 horas (justo antes de la comida) y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la dosificación. Se incluyen seis perros (3 machos y 3 hembras) por grupo de dosificación y se compara el perfil de GLP-1 en plasma con su propio perfil de GLP-1 determinado previamente en las mismas condiciones pero sin la administración del compuesto de prueba.

Se realizan determinaciones de GLP-1 en plasma con una placa de 96 pocillos del kit de ELISA de péptido similar a glucagón 1 (activo) de LINCO Research.

E. EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

“Principio activo” (a.i., *active ingredient*) tal como se usa en lo largo de todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Ejemplos típicos de fórmulas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de di-calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Producto inyectable

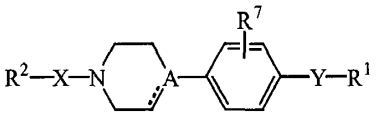
Se prepara una composición parenteral mediante la agitación del 1,5% (peso/volumen) de principio activo en disolución de NaCl al 0,9%.

4. Pomada

Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



(I) ,

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

X representa -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^{x}C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z-; -NR^x-C(=S)-Z-;

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6}; en el que cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcanodiilo C_{1-6} pueden estar reemplazados opcionalmente por alcanodiilo C_{1-6};

R^x representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^{x}C(=O)-;

R^1 representa adamantanilo; cicloalquilo C_{3-6}; arilo^1 o Het^1;

R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; alquilcarbonilamino C_{1-4}; -S(=O)$_p$-alquilo C_{1-4}; R^{4}R^{3}N-C(=O)-; R^{4}R^{3}N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}; cicloalquil C_{3-6}-C(=O)-; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-; Het-O-;

R^3 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C_{1-4}; R^{6}R^{5}N-alquilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-4}; Het; Het-alquilo C_{1-4}; arilo; R^{6}R^{5}N-C(=O)-alquilo C_{1-4};

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4}; alquilcarbonilo C_{1-4};

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o

R^5 y R^6 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)$_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

R^7 representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -S(=O)$_p$-alquilo C_{1-4};

arilo^1 representa fenilo o fluorenilo; estando cada uno de dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}

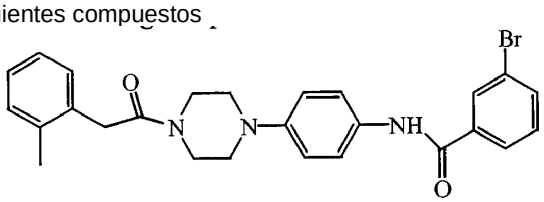
opcionalmente sustituido con carboxilo o alquiloxicarbonilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; amino; arilo; Het;

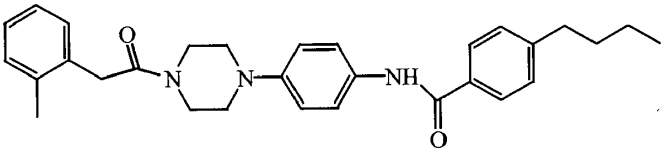
Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático, bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$-alquilo C_{1-4};

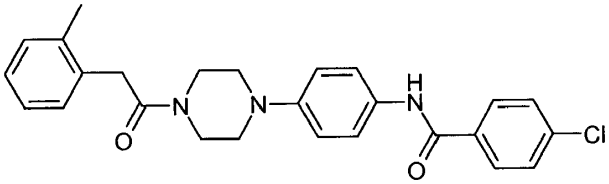
Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het;

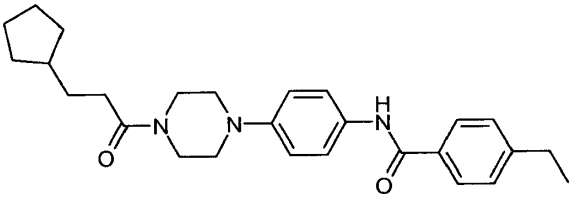
p representa 1 ó 2;

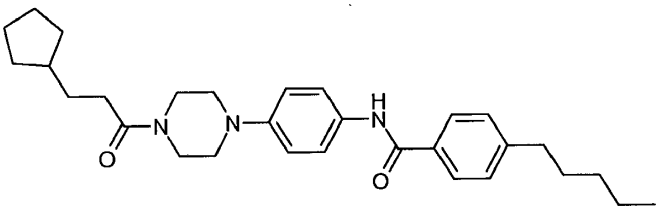
siempre que se excluyan los siguientes compuestos

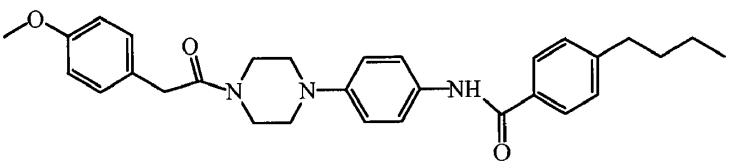


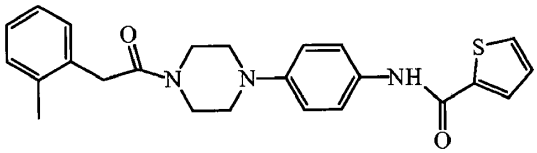


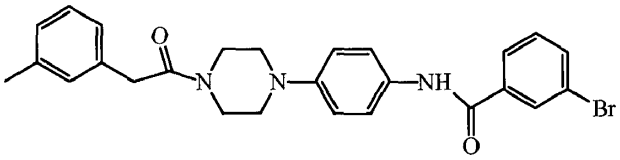


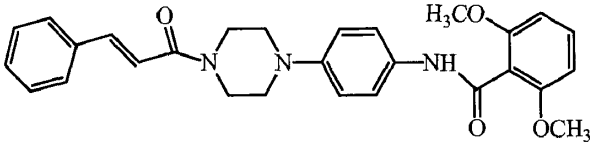


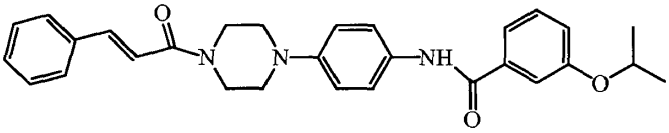


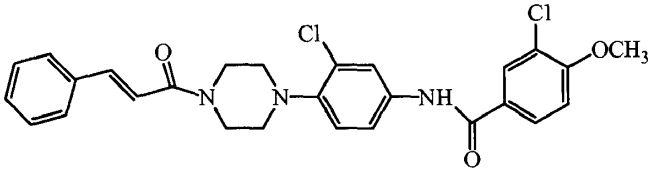


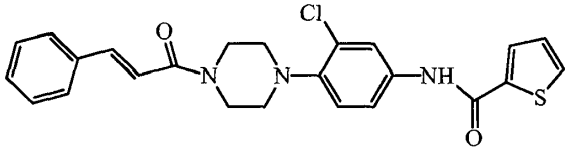


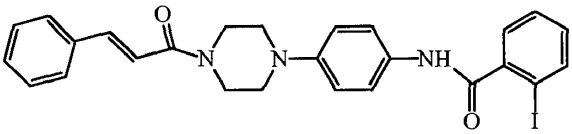


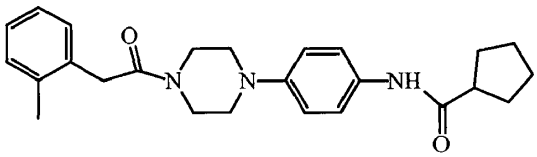






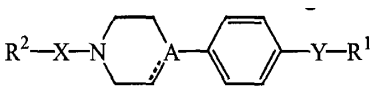






un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula



(I)

,

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z-; -NR^x-C(=S)-Z-;

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6}; en el que cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-6}, alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

Y representa -C(=O)-NR^x- o NR^x-C(=O)-;

R^1 representa cicloalquilo C_{3-6}; $arilo^1$ o Het^1;

R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -$S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; R^4R^3N-C(=O)-; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}; cicloalquil C_{3-6}-C(=O)-; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-; Het-O-;

R^3 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C_{1-4}; R^6R^5N-alquilo C_{1-4}; alquiloxilo C_{1-4}; Het; arilo; R^6R^5N-C(=O)-alquilo C_{1-4};

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4}; alquilcarbonilo C_{1-4};

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o

R^5 y R^6 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -$S(=O)_p$-alquilo C_{1-4};

$arilo^1$ representa fenilo o fluorenilo; estando cada uno de dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; amino; arilo; Het;

Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático, bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}, amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -$S(=O)_p$-alquilo C_{1-4};

Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het;

p representa 1 ó 2;

un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=S)-.

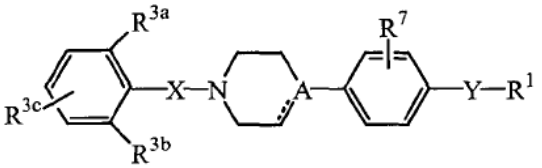
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que X representa -NR^x-C(=O)- o -Z-C(=O)-.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A representa N.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido, fluorenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático o aromático monocícico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de S o N.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en el que dicho fenilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes.

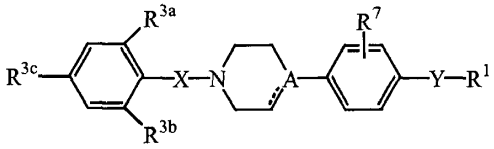
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 7, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula



(I')

en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -$S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4}; alquiltio C_{1-6}; polihaloalquiloxilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6}; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; -$S(=O)_p$-alquilo C_{1-4}; R^4R^3N-C(=O)-; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; arilo; ariloxilo; arilalquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4}; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}; Het-C(=O)-; Het-O-.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula



(I'') .

10. Compuesto según la reivindicación 8 ó 9, en el que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente halo o alquilo C_{1-6}.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno halo.

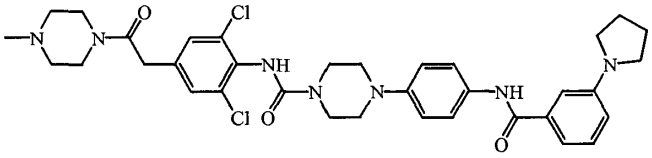
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 11, en el que R^7 representa hidrógeno.

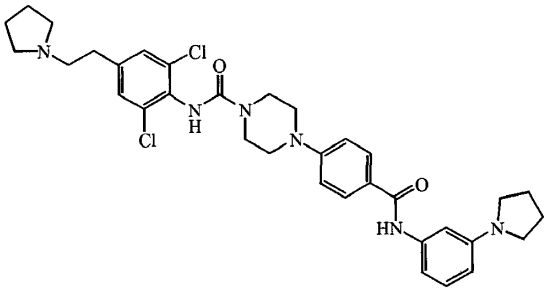
13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=S)-; Z representa alcanodiilo C_{1-6}; R^x representa hidrógeno; R^1 representa arilo[1] o Het[1]; R^2 representa cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; alquilo C_{1-6}; alquiloxilo C_{1-6}; alquiltio C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; nitro; mono o di(alquil C_{1-4})amino; R^4R^3N-alquilo C_{1-6}; ariloxilo; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4}; R^3 representa alquilo C_{1-4}; R^4 representa alquilo C_{1-4}; R^7 representa hidrógeno o halo; p representa 1 ó 2.

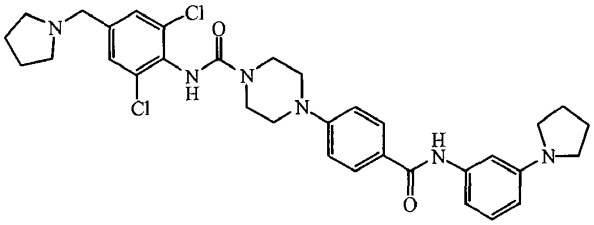
14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con halo; alquilo C_{1-6}; polihaloalquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un

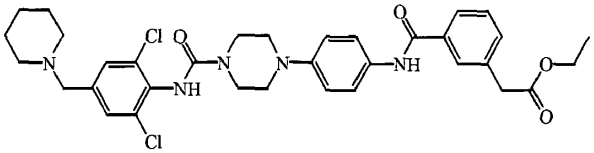
heterociclo no aromático o aromático bicíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de oxo o alquilo C_{1-6}; Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; alquilo C_{1-6}; alquiloxicarbonilo C_{1-6}; arilo; Het.

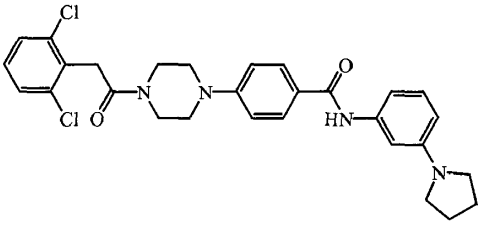
15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

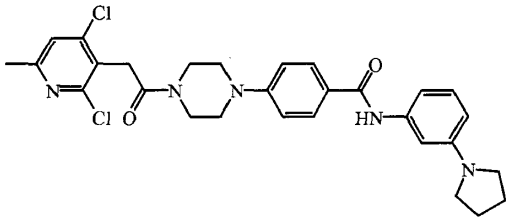


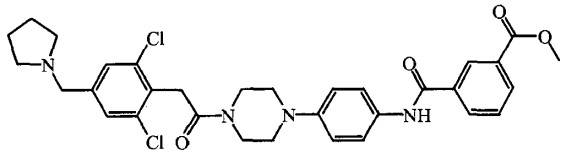












un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como medicamento.

17. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad de hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica o diabetes.