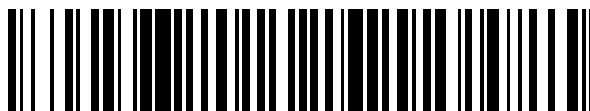


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 006**

51 Int. Cl.:

C07D 307/85 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2009 E 09731855 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2262785**

54 Título: **Derivados de benzofurano como moduladores de FXR**

30 Prioridad:

18.04.2008 EP 08300183

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

09.03.2015

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

ROCHE, DIDIER;

MAUTINO, GISÉLE;

KOBER, INGO;

CONTARD, FRANCIS;

CHRISTMANN-FRANCK, SERGE;

SENGUPTA, SAUMITRA;

SISTLA, RAMESH y

VENKATESHWAR RAO, GUMMADI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 531 006 T3

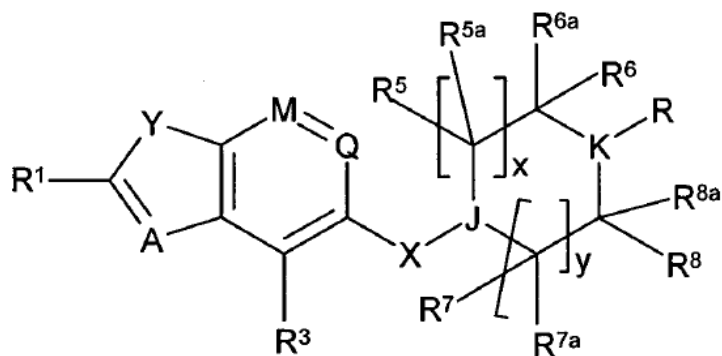
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Área de la invención

5 La presente invención hace referencia a composiciones químicas, procesos para la preparación de las mismas y usos de la composición. En particular, la presente invención hace referencia a compuestos únicos según la reivindicación 1 y cubiertos por la fórmula (I):



(I)

10 y su uso para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno seleccionado de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, lipodistrofia, colestasis/fibrosis, enfermedad por cálculos de colesterol, enfermedad o condición gastrointestinal, hiperglucemia, diabetes mellitus, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, inflexibilidad metabólica, nefropatía, enfermedades hepáticas, aterosclerosis, cáncer, trastornos inflamatorios, obesidad, osteoporosis, envejecimiento de la piel, trastornos de la regulación del crecimiento y la pigmentación del cabello, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

15 Antecedentes de la invención

El receptor Farnesoide X (FXR α , NR1 H4) es un miembro de la superfamilia del receptor de hormona nuclear de los factores de transcripción activados por ligandos, y fue clonado en 1995 (Forman B.M. et al., Cell, 1995, 81, 687-693; Seol W. et al., Mol. Endocrinol., 1995, 9, 72-85).

20 El FXR se expresa de manera elevada en el hígado, intestino, riñón, glándulas suprarrenales, tejido adiposo blanco y es inducido durante la diferenciación de adipocitos *in vitro* (Cariou B. et al., J. Biol. Chem., 2006, 16, 11039-11049).

25 El FXR contiene un dominio de unión a ADN conservado (DBD) y un dominio de unión al ligando C-terminal (LBD). El heterodímero del receptor Farnesoide X-RXR se une con la más alta afinidad a un elemento de respuesta de repetición-1 invertida (IR-1), en el que los hexámeros de unión al receptor consenso están separados por un nucleótido. El receptor Farnesoide X es parte de un proceso interrelacionado, en el que el receptor es activado por los ácidos biliares (el producto final del metabolismo del colesterol) (véase, por ejemplo, Makishima M. et al., Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks D.J. et al., Science, 1999, 284, 1365-1368; Wang H. et al., Mol. Cell., 1999, 3, 543-553), que sirve para inhibir el catabolismo del colesterol. Véase también, Urizar N.L. et al., J. Biol. Chem., 2000, 275, 39313-39317. El gen de FXR α en humanos y ratones codifica 4 isoformas de FXRs (FXR α 1, FXR α 2, FXR α 3 y FXR α 4). Difieren por su N-terminal y por la inserción/delección de cuatro aminoácidos en la región bisagra. Muchos genes diana se regulan de forma independiente de la isoforma.

30 El segundo gen de FXR, FXR β (NR1H5) ha sido identificado en roedores, perros y pollos, pero es un pseudogén en primates y en humanos (Otte K. et al., Mol. Cell. Biol., 2003, 23, 864-872). FXR β es un sensor de lanosterol y su función fisiológica permanece poco clara.

35 El FXR regula diversos procesos fisiológicos. Este receptor nuclear es el "sensor" intracelular del ácido biliar y su función fisiológica fundamental es proteger las células hepáticas de los efectos perjudiciales de la sobrecarga de

- ácidos biliares (AB). El intestino es el tejido que expresa el primer gen diana de FXR identificado. De hecho, IBAB-P se expresa en enterocitos y se une a los ácidos biliares, limitando de este modo la libre concentración de AB intracelularmente y, en consecuencia, su toxicidad (Makishima M et al., *Science*, 1999, 284, 1362-1365). El FXR se expresa de forma elevada en el hígado y regula genes clave implicados en la síntesis, metabolismo y transporte de AB, incluyendo CYP7A1, UGT2B4, BSEP, MDR3, MRP2, ASBT, NTCP, OST α y OST β en humanos. Un efecto de la activación de FXR es la regulación por disminución de CYP7A1, y por tanto la síntesis del ácido biliar; esto se logra mediante la inducción del compañero heterodímero pequeño o SHP (por sus siglas en inglés), el cual reprime entonces la transcripción de CYP7A1 (Caudel T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, 25, 2020-2031).
- La expresión modificada o el mal funcionamiento de estos genes se ha descrito en pacientes con enfermedades hepáticas colestáticas. Se ha postulado una función protectora de los moduladores de FXR durante la colestasis mediante varios estudios en diversos modelos animales (Liu Y. et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1678-1687). Se descubrió que 6-ECDCA revierte completamente la degradación del flujo biliar y protege los hepáticos contra el daño celular hepático causado por el ácido litocólico citotóxico (Pelliciani R. et al., *J. Med. Chem.*, 2003, 45, 3569-3572).
- El proceso de circulación enterohepática de los ácidos biliares es también un regulador fundamental de la homeostasis del colesterol en suero. Después de la biosíntesis del colesterol en el hígado, se segrega AB con bilis en el lumen del intestino delgado para ayudar en la digestión y absorción de grasa y de vitaminas liposolubles. La relación de diferentes AB determina la hidrofiliidad del pool de ácidos biliares y su habilidad para solubilizar el colesterol. La activación de FRX aumenta la hidrofiliidad del pool, disminuyendo la solubilización intestinal del colesterol, y bloqueando de forma efectiva su absorción. Sería esperable que la absorción reducida diera como resultado niveles inferiores de colesterol en plasma. De hecho, los inhibidores directos de la absorción de colesterol tales como el ezetimibe disminuyen el colesterol en plasma, proporcionando algunas evidencias para apoyar esta hipótesis. Sin embargo el ezetimibe posee una eficacia limitada que parece ser debida a una respuesta de regulación por incremento de la síntesis de colesterol en las células que intentan compensar la depleción de colesterol. Datos recientes han mostrado que el FXR se opone a este efecto en parte reprimiendo directamente la expresión de la reductasa de HMGCoA mediante una vía que implica el SHP y LRH1 (Datta S et al., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 807-812). Además, en Hubbert ML et al. (Hubbert M et al., *Mol Endocrinol*, 2007, 21, 1359-1369) se informa que el FRX induce la expresión de Insig-2 hepático, que reprime la lanosterol 14alfa-demetilasa, y reduce los niveles de la proteína HMG-CoA reductasa.
- La mayoría de pacientes con enfermedad arterial coronaria poseen unos niveles elevados de LDL aterogénico en plasma. Los inhibidores de la HMGCoA reductasa (estatinas) son efectivos en la normalización de los niveles de LDL-C pero reducen el riesgo de episodios cardiovasculares, como la apoplejía y el infarto de miocardio en tan sólo aproximadamente un 30%. Son necesarias terapias adicionales que se dirijan a la reducción adicional del LDL aterogénico así como otros factores de riesgo lipídicos tales como niveles elevados de triglicéridos en plasma y niveles reducidos de HDL-C.
- Por tanto, el FXR constituye una diana terapéutica potencial que puede ser modulada para mejorar la eliminación de colesterol del cuerpo.
- Estudios posteriores demostraron que el FXR también regula un conjunto de genes que controlan aspectos específicos del metabolismo de las lipoproteínas. Sinal et al. propusieron originalmente que el FXR controla los niveles de lípidos en plasma (Sinal CJ et al., *Cell*, 2000, 102, 731-44). Más recientemente, el agonista de FXR GW4064, cuando se utilizaron para tratar ratones db/db diabéticos, redujeron de forma significativa los TG en plasma (Zhang Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103, 1006-1011). La activación de FXR afecta el metabolismo de los TG a través de diversas vías. Algunos mecanismos implicados en la reducción de TG incluyen la regulación por disminución del factor de transcripción proteína 1 c α de unión al elemento regulador de esteroides (Pineda-Torra I. et al., *Mol. Endocrinol.*, 2005, 17, 259-272), regulación por disminución de apoC-III (Caudel T. et al., *Gastroenterology*, 2003, 125, 544-555), regulación por incremento de apoC-II (Kast H.R. et al., *Mol. Endocrinol.*, 2001, 15, 1720-1728) y regulación por incremento del receptor de sindecano-1 y VLDL. El aumento de la oxidación de ácidos grasos representa otro medio para la reducción mediada por FXR de los niveles de triglicéridos en plasma, regulando por incremento la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK4) (Savkur R.S. et al., *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 2005, 329, 391-6).
- Además, los estudios de Edwards P.A. et al. (*J. Lipid Res*, 2002, 1, 2-12) mostraron que el FXR altera la transcripción de diversos genes implicados en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, además del metabolismo de lipoproteínas. Estos genes incluyen la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP, por sus siglas en inglés), la sindecano-1 (SDC-1) y el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLR) (Urizar N.L. et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 39313-39317; Anisfeld A.M. et al., *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 20420-20428; Sirvent A. et al., *FEBS Lett.*, 2004, 566, 173-177). Recientemente, nuevos compuestos moduladores de FXR muestran la habilidad de reducir los niveles en plasma de triglicéridos y colesterol tanto en modelos animales normales como en hiperlipidémicos (ver por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente internacional N° WO 2007/070796).

Así, los compuestos que modulan la actividad del FXR pueden mostrar una eficacia terapéutica superior en la reducción del colesterol y los triglicéridos en plasma que las terapias actuales.

Se ha descrito también que la activación de FRX regula por disminución las enzimas pro-inflamatorias iNOS y COX-2, además de la migración celular vascular del músculo liso (Li YTY et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2007, 27, 2606-2611). Este efecto protector de los agonistas de FXR en la estabilidad de la placa de aterosclerosis puede ser de valioso interés también en el tratamiento de la inflamación en la nefropatía diabética.

Se han obtenido resultados interesantes con agentes secuestrantes de AB en ensayos doble ciegos cruzados aleatorizados. La administración de colestiramina mejoró el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2 y dislipidemia (Garg A et al., *Ann Intern Med*, 1994, 121, 416-422). Diversos recientes estudios han demostrado que el FXR tiene una función en el metabolismo de la glucosa. Ratones tratados con GW4064 o ácido cólico o después de una infección con un adenovirus con una proteína de fusión FXR-VP16 dio como resultado una reducción significativa de los niveles de glucosa en plasma y mejoró la sensibilidad a la insulina en tres modelos diabéticos (ratones db/db, ob/ob y KK-A(y)) (Cariou B. et al., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 11039-11049; Zhang Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103, 1006-1011; Ma K. et al., *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, 1102-1109). Conforme con estos datos, los ratones con FXR mostraron intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (Cariou B. et al., *J. Biol. Chem.*, 2006, 16, 11039-11049). La expresión de FRX es también estimulada por la glucosa y reprimida por la insulina en hepatocitos primarios de rata (Duran-Sandoval D. et al., *Diabetes*, 2004, 53, 890-898). El tratamiento con GW4064 reduce la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la expresión de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pase) en ratones db/db diabéticos, pero GW4064 induce la expresión de PEPCK y aumenta la producción de glucosa en hepatocitos primarios in vitro (Stayrook K.R. et al., *Endocrinology*, 2005, 146, 984-991).

En el caso de la diabetes del tipo 2, la elevada glucosa en sangre per se está asociada con una mortalidad aumentada y prematura debido a un aumento en el riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo retinopatía (deterioro o pérdida de visión debido a lesión de los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (lesión en un nervio y problemas en los pies debido a lesión de los vasos sanguíneos en el sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad renal debido a lesión de los vasos sanguíneos en los riñones), hipertensión, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca coronaria. Por lo tanto, el control de la homeostasis de la glucosa es una importante aproximación para el tratamiento de la diabetes. Así, los moduladores de FXR han sido revelados como útiles para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de insensibilidad o resistencia a la insulina o para el tratamiento de las complicaciones de la hiperglucemia (Ver, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 01/82917). En base a estos descubrimientos, los moduladores selectivos de FXR son candidatos farmacéuticos potenciales para el manejo de la diabetes de tipo 2 y la hipertrigliceridemia, que son dos síntomas fundamentales del síndrome metabólico.

Los moduladores de FXR son además adecuados para tratar la obesidad, además de para tratar las complicaciones de la obesidad. Los términos "obeso" y "obesidad" hacen referencia a, según la Organización Mundial de la Salud, un índice de masa corporal (IMC) mayor a 27,8 kg/m² para los hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (IMC igual a peso (kg)/altura (metros cuadrados)). La obesidad está ligada a una variedad de condiciones médicas que incluyen la diabetes y un evento de enfermedad aterosclerótica. (Ver, por ejemplo, Barrett-Conner E., *Epidemiol. Rev.*, 1989, 11, 172-181; Tulloch-Reid M.K. et al., *Diabetes Care*, 2003, 26, 2556-2561).

Recientes estudios han demostrado la implicación del FXR en patologías cancerosas como el cáncer de hígado (Yang F. et al., *Cancer Res.*, 2007, 67, 863-867); cáncer de mama (Swales K.E. et al., *Cancer Res.*, 2006, 66, 10120-10126) ; cáncer colorrectal (De Gottardi A. et al., *Dig Dis Sci* 2004, 49, 982-989; Debryne P.R. et al., *Oncogene* 2002, 21, 6740-6750) ; cáncer de esófago (De Gottardi A. et al., *Mol Cancer*, 2006, 5, 48-57).

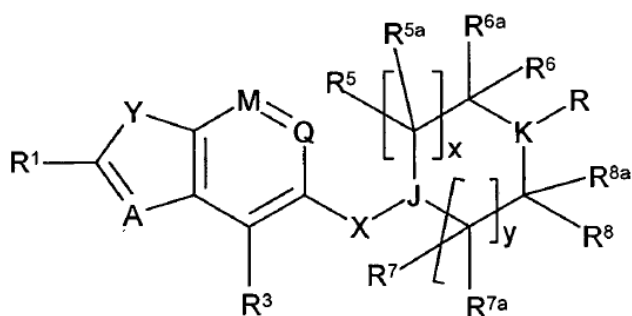
La actividad de receptores nucleares, incluyendo el receptor de farnesoide X y/o la actividad de receptores nucleares huérfanos, ha estado implicada en una variedad de enfermedades y trastornos, incluyendo, pero sin limitarse a trastornos de la piel y membranas mucosas y el acné (ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 6071955 y 6187814), enfermedad de Parkinson (Sacchetti P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 2006, 34, 5515-5527) y enfermedad de Alzheimer (Wolozin B., *Neuron*, 2004, 41, 7-10).

Por tanto, existe la necesidad de nuevas clases de compuestos que posean las propiedades beneficiosas. Se ha descubierto que una clase de compuestos, denominados en la presente patente como compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, son útiles como agentes para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos revelados en la presente patente.

R. Pellicciari et al. describen las oportunidades terapéuticas asociadas con la modulación de FXR: "Farnesoid X receptor: from structure to potential clinical applications" *J. Med. Chem.*, vol. 48. no. 17, 2005, páginas 5383-5403.

Resumen de la invención

La presente invención en un aspecto está dirigida a diversos compuestos nuevos de estructura:



(I)

según la reivindicación 1,

5 y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los elementos constituyentes se definen *infra*.

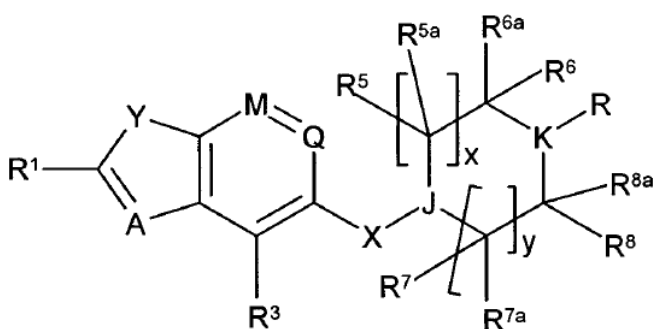
Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, en donde las composiciones comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar métodos para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno seleccionado de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, lipodistrofia, colestasis/fibrosis, enfermedad por cálculos de colesterol, resistencia a la insulina, inflexibilidad metabólica, nefropatía, enfermedades hepáticas, aterosclerosis, cáncer, trastornos inflamatorios, obesidad, osteoporosis, envejecimiento de la piel, trastornos de la regulación del crecimiento y la pigmentación del cabello, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

Estos y otros objetos, características y ventajas de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, serán revelados en la siguiente descripción detallada de la revelación de la patente.

Descripción detallada de la invención

20 De acuerdo con un primer objeto, la presente invención proporciona compuestos nuevos de la fórmula (I) según la reivindicación 1:



(I)

en donde

A es CR² o N;

Y es CR^{2a}R^{2b}, O, S o -N(R⁰)-, a condición de cuando Y es -N(R⁰)-, A es CR²;

M, Q son cada uno independientemente C-R^{2c} o N;

5 -X- es un enlace único, o es -NR¹⁵- ;

J, K son cada uno independientemente CH o N;

R es

- un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 3 R¹⁶; o

- R y R⁶, R^{6a} juntos, o R y R⁸, R^{8a} juntos, forman con los átomos a los que se unen un anillo carbocíclico de 5 o 6; o

10 - R es VR⁴, en donde:

V se selecciona de alquileo C₁-C₆, arileno C₆-C₁₀, heteroarileno de 5 a 10- miembros, O, CO, S(O)_z, NR¹⁵, (alquileo)-S(O)_z-, S(O)_z-(alquileo)-, NR¹¹CO, CONR¹¹, NR¹¹-S(O)_z o S(O)_z-NR¹¹, en donde dichos grupos alquilenos se sustituyen opcionalmente por alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀; y

15 R⁴ es alquilo C₁-C₆, NR¹²R¹³, OR¹⁵, (alquileo-CN, anillo carbocíclico C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, ariloxi C₆-C₁₀, anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho grupo heterocíclico es opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀, o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, y en donde dichos grupos arilo y heterocíclico son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R¹⁴;

R⁰ es H, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆;

20 R¹ es CO₂R¹⁵, CONR⁹R¹⁰, COR¹⁵, CN, (alquileo)-CN, CH(OH)R¹⁵, C(OH)R¹⁵R^{15a}, SO₂R¹⁵, SO₂NR⁹R¹⁰, C(=O)NOR¹⁵,

Heteroarilo de 5 a 10-miembros, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, NR⁹R¹⁰;

R² es H, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀,

25 aralquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CN, halógeno;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

Cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R^{2c} es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o halógeno;

30 R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógenoalcoxi C₁-C₆, CN, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a} se seleccionan independientemente de:

- H, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; o

- un grupo en donde R⁵ y R^{5a} juntos, o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁷ y R^{7a} juntos, o R⁸ y R^{8a} juntos forman una fracción =O; o

35 - R⁵, R^{5a} juntos, y/o R⁶, R^{6a} juntos, y/o R⁷ y R^{7a} juntos, y/o R⁸ y R^{8a} juntos, forman con el átomo o átomos de carbono al que van enlazados un cicloalquilo C₃-C₉, cicloalcoxi C₃-C₉; o

- un grupo seleccionado de R⁵, R^{5a}, R⁶ o R^{6a} junto con un grupo seleccionado de R⁷, R^{7a}, R⁸ o R^{8a} forman un grupo alquileo C₁-C₆ o alquilenoxi C₁-C₆;

5 R⁹, R¹⁰ en cada caso son independientemente seleccionados de H, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxialquilo C₁-C₆, dialquilaminoalquilo, o juntos forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

R¹¹ en cada caso se selecciona de H, arilo C₆-C₁₀, y aralquilo, en donde dichos grupos arilos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 halógenos;

R¹², R¹³ en cada caso se seleccionan de H, arilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ en donde dicho grupo arilo es opcionalmente sustituido por uno a tres R¹⁴;

10 R¹⁴ en cada caso se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, CO₂R¹⁵, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₆-C₁₀, CF₃, OCF₃, CN;

R¹⁵ y R^{15a} en cada caso se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o arilo C₆-C₁₀;

15 R¹⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, halógenoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halógeno, o arilo C₁-C₆, en donde dicho grupo arilo es sustituido opcionalmente por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆;

x es 0, 1, 2, 3, o 4;

y es 0, 1, 2, 3 o 4;

z es 0, 1 o 2;

20 y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 La invención también hace referencia a las formas racémicas, formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales orgánicas o minerales de los compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, además de sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polifórmicas y las formas polifórmicas de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1.

La presente invención se dirige no sólo a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales de los mismos además de mezclas de éstos en todas las proporciones.

30 La invención también hace referencia a los estereoisómeros (incluyendo isómeros E, Z) y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entiende que los solvatos de los compuestos significan aducciones de moléculas de disolvente inerte en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Compuestos preferidos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 pueden elegirse de:

- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico

35 - éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico

- amida del ácido 5-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

- amida del ácido 5-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

- amida del ácido 5-[4-(3-Trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

- amida del ácido 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

40 - amida del ácido 5-[4-(3-Fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- amida del ácido 5-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-benzofuran-5-ilamino)-piperidin-1-carboxílico
- 10 - éster terc-butílico del ácido 2-[4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Cloro-2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(Adamantan-1-carbonil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(3,5-Difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-benciloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(3-Trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butilcarbamoil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fenoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 5-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 5-[4-(3-Carboxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-cloro-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 4-Cloro-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- etoxi-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[1-(3-cloro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-4-cloro-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 5-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-metil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico
- 30 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- ácido 4-Cloro-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Cloro-5-[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 5-[4-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,3-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 5-[4-(2-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - éster terc butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-ciano-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-etoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- bencilamida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Aliloxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-{4-[ciclopropanocarbonil-(2,4-dicloro-fenil)-amino]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- ácido 4-Bromo-5-{4-[(4-cloro-bencil)-ciclopropanocarbonil-amino]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-piperazin-1-il}-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Aliloxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 5-[4-(3-Alil-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-terc-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-(4-naftalen-1-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- {5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- 15 - {4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-{4-[4-bromo-5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Bromo-5-{4-[5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-[(4-cloro-bencil)-ciclopropilmetil-amino]-metil)-piperidin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[1-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - {4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

- (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- 5 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- 10 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- 15 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetil]-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - amida del ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- ácido 4-Bromo-5-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Bromo-5-[1-(2,3-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-carboxílico
- ácido 5-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonilamino)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[(1S,4S)-5-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico

- ácido 5-[4-(2,4-Dicloro-fenilcarbamoil)-piperidin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Los compuestos de mayor preferencia son:

- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico
- 10 - ácido 4-Cloro-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- 25 - {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Bromo-5-[4-[5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[1-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
- 30 - (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona

- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetil]-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - amida del ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
- ácido 4-Bromo-5-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico.

10 De acuerdo a un segundo objeto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde las composiciones comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un modo de realización en particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que además comprende uno o más compuestos adicionales, seleccionados del grupo que consiste en excipientes fisiológicamente aceptables, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, soportes y agentes farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

En un modo de realización en particular, la presente invención proporciona un conjunto (kit) que comprende envases individuales que consisten en:

- 20 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos según la invención y,
- b) una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales diferentes de los compuestos según la invención.

25 Los compuestos de la fórmula estructural I según la reivindicación 1, pueden ser utilizados en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, eliminación o mejora de enfermedades o condiciones para las que los compuestos de la fórmula estructural I según la reivindicación 1 o los otros fármacos presentan utilidad. Habitualmente, la combinación de fármacos es más segura o más efectiva que cualquier fármaco por sí sólo, o la combinación es más segura o más efectiva de lo que se esperaría en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Otro fármaco o fármacos de este tipo pueden ser administrados, mediante una vía y en una cantidad utilizada habitualmente simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1. Cuando un compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1 se utiliza simultáneamente con uno o más fármacos, resulta preferente un producto de combinación que contiene tales otros fármacos o fármaco y el compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1. Sin embargo, la terapia de combinación además incluye terapias en las que el compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1 de un compuesto y uno o más fármacos se administran en diferentes pautas que se solapan. Se contempla que cuando se utilice en combinación con otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención o el otro ingrediente activo, o ambos, puede ser utilizado de manera efectiva en dosis más bajas que cuando se utiliza en solitario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1.

40 Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden ser administrados en combinación con un compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1, y o bien administrado individualmente o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizadores de insulina que incluyen agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas duales de PPAR α/γ , tales como KRP-297, y agonistas de PPAR α tales como gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, tales como metformina y fenformina; insulina o agentes miméticos de la insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina tales como tolbutamida, glipizida, meglitinida, y materiales relacionados; inhibidores de la α -glucosidasa, tales como acarbosa; antagonistas del receptor del glucagón tales como aquellos revelados en WO

98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de los receptores de GLP-1 tal como los que se revelan en WOOO/42026 y WOOO/59887; GIP, agentes miméticos de GIP tales como los revelados en WOOO/58360, y agonistas de los receptores de GIP; PACAP, agentes miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP tales como los revelados en la patente WO 01/23420; agentes reductores del nivel de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina, y otras estatinas); secuestrantes de ácido biliar (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimiba y beta-sitosterol, inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa tales como, por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes tales como probucol; agonistas de PPAR δ , tales como los revelados en el documento WO97/28149; compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, antagonistas y agonistas inversos del receptor CB 1, agonistas de receptor adrenérgico; agonistas del receptor melanocortina, en particular agonistas del receptor melanocortina-4, antagonistas de ghrelina, y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador de ácido biliar ileal; agentes destinados a su utilización en condiciones inflamatorias que no sean glucocorticoides, tales como la aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); antihipertensivos que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas de angiotensina o renina, tales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de la renina, tales como captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartán, cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telnisartán, y valsartán; e inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de la fórmula estructural I según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más compuestos activos. Ejemplos no limitativos incluyen combinaciones de compuestos de la fórmula estructural I según la reivindicación 1 con dos o más compuestos activos seleccionados a partir de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, otros inhibidores de DP-IV, y compuestos anti-obesidad.

Un modo de realización adicional de la presente invención es un proceso para la elaboración de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en excipientes sólidos, líquidos o semi-líquidos, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, soportes y agentes farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas mediante cualquier medio que alcance el propósito para el que están destinadas. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, por inhalación, por vía nasal, intraarticular, intraspinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica, o por vía bucal. De manera alternativa, o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, salud y el peso del receptor, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado. La administración por vía parenteral resulta preferente. La administración por vía oral es especialmente preferente.

Formas adecuadas de dosificación incluyen, pero no se limitan a cápsulas, comprimidos, granulado, grageas, semi-sólidos, polvos, gránulos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, inhalaciones, inyecciones, cataplasmas, geles, cintas, gotas oculares, solución, jarabes, aerosoles, suspensión, emulsión, que pueden ser producidos según los métodos conocidos en el arte, por ejemplo tal como se describen a continuación:

Comprimidos: Mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares, compresión de dicha mezcla en comprimidos (compresión directa), de manera opcional granulación de parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas: Mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares para obtener un polvo fluido, de manera opcional un polvo granulado, rellenar las cápsulas abiertas con los polvos/granulado, cubrir las cápsulas.

Semi-sólidos (ungüentos, geles, cremas): Disolver/dispersar ingrediente/s activo/s en un soporte acuoso o graso; posterior mezcla de la fase acuosa/grasa con una fase complementaria acuosa/ grasa, homogenización (sólo cremas).

Supositorios (rectales y vaginales): Disolver/dispersar ingrediente/s activo/s en un material soporte licuado mediante calor (rectal: soporte material normalmente una cera; vaginal: soporte normalmente una solución calentada de un agente de gelificación), moldear dicha mezcla en forma de supositorios, recocido y retirada de los supositorios de los moldes.

Aerosoles: Dispersar/disolver agente/s activos en un agente propulsor, embotellando dicha mezcla en un atomizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en el arte que transfieren uno o más compuestos según la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente en necesidad de un tratamiento de este tipo. Habitualmente, la transferencia de uno o más compuestos de acuerdo a la invención en tales formas de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en soportes, excipientes, auxiliares e ingredientes farmacéuticos activos distintos a los compuestos según la invención. Etapas de procesamiento adecuadas incluyen, pero no se limitan a la combinación, molturación, mezclado, granulado, disolución, dispersión, homogenización, moldeado y/o compresión de los respectivos ingredientes activos y no activos. Los medios mecánicos para llevar a cabo dichas etapas de procesamiento son conocidos en el arte, por ejemplo a partir de la Enciclopedia Ullmann de Química Industrial, 5ª Edición. A este respecto, los ingredientes activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de acuerdo a la presente invención y uno o más compuestos adicionales distintos de los compuestos de acuerdo a la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos agentes activos distintos a los compuestos de acuerdo a la invención, que se revelan en la presente patente.

Particularmente adecuadas para su utilización por vía oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas, adecuados para su utilización por vía rectal son los supositorios, adecuados para su utilización por vía parenteral son las soluciones, de manera preferente soluciones a base de aceite o soluciones acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, y adecuados para su utilización por vía tópica son los ungüentos, cremas o polvos. Los compuestos nuevos pueden también ser liofilizados y los liofilizados resultantes pueden ser utilizados, por ejemplo, para la preparación de preparaciones de inyecciones. Las preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o comprender coadyuvantes, tales como lubricantes, conservantes, agentes estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes y/o una pluralidad de ingredientes activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para su administración por vía enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes tales como los almidones mencionados anteriormente y además almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los coadyuvantes incluyen, sin limitación, agentes de regulación de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas están provistos con recubrimientos adecuados, los cuales, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, pueden ser utilizadas soluciones de sacáridos concentradas, que pueden de manera opcional contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosis interna y un componente de dosis externa, donde el último se encuentra en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales pueden ser utilizados para dichas capas entéricas o recubrimientos, donde tales materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol acetílico, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato acetil-celulosa, acetato de celulosa o ftalato hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden añadir materias colorantes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o grageas, por ejemplo, para la identificación o para caracterizar las combinaciones de las dosis de compuestos activos.

Sustancias soporte adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, por vía oral) o parenteral o para su aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, se utilizan para su administración por vía enteral comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, se utilizan para su administración por vía parenteral soluciones, preferentemente soluciones acuosas u oleosas, adicionalmente suspensiones, emulsiones o implantes, y se utilizan para su aplicación por vía tópica ungüentos, cremas o polvos. Los compuestos nuevos pueden también ser liofilizados y los liofilizados obtenidos pueden ser utilizados, por ejemplo, para la producción de preparaciones de inyecciones.

Las preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o contener excipientes tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. Pueden, si se desea, además contener uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

- 5 Otras preparaciones farmacéuticas, que pueden ser utilizadas por vía oral incluyen cápsulas duras elaboradas con gelatina, además de cápsulas blandas, cápsulas selladas elaboradas con gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos, que pueden mezclarse con sustancias de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferentemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

- 15 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden ser incorporadas para su administración por vía oral incluyen soluciones acuosas, jarabes con aromas adecuados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de suspensión o de dispersión para las suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

- 20 Formulaciones adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble al agua, por ejemplo, sales solubles al agua y soluciones alcalinas. Además, pueden ser administradas suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyecciones grasas adecuadas. Disolventes o vehículos liofílicos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, etil-oleato o triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

- 25 Las suspensiones de inyecciones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, que incluyen por ejemplo carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrano, de manera opcional, la suspensión puede además contener estabilizantes.

- 30 Para su administración como un pulverizador de inhalación, es posible utilizar pulverizadores en los que el ingrediente activo o bien se suspende o se disuelve en un gas propelente o una mezcla de gas propelente (por ejemplo CO₂ o clorofluorocarburos). El ingrediente activo es de manera ventajosa utilizado en este caso de forma micronizada, en cuyo caso uno o más disolventes fisiológicamente aceptables pueden estar presente, por ejemplo etanol. Las soluciones de inhalación pueden ser administradas con la ayuda de inhaladores convencionales.

- 35 Las posibles preparaciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos sintéticos o naturales, o hidrocarburos de parafina. Además, es también posible utilizar cápsulas rectales de gelatina, que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Los posibles materiales base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles, o hidrocarburos de parafina.

- 40 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, resultar útiles en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición ácidas que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, 45 ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención porten una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de potasio o de sodio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de magnesio o de calcio; y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo sales cuaternarias de amonio.

- 50 Las preparaciones farmacéuticas pueden ser empleadas como medicamentos en la medicina veterinaria y humana. Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provoca la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, alivio, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una 55 disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de este alcance

cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos según la invención es conocida por el experto en el arte o puede ser fácilmente determinada mediante métodos estándar conocidos en el arte.

5 Las sustancias de acuerdo con la invención se administran generalmente de forma análoga a las preparaciones comerciales. Habitualmente, dosis adecuadas que son terapéuticamente efectivas se encuentran en un rango entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferentemente entre 0.005 mg y 500 mg y especialmente entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra preferiblemente entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

10 Los expertos apreciarán fácilmente que los niveles de las dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Las dosis preferidas para un compuesto dado son fácilmente determinables por aquellos expertos en el arte mediante una variedad de medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

15 El huésped, o paciente, puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, especie primate, en particular humano; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsters; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

20 La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de multitud de factores, por ejemplo de la eficacia de los compuestos específicos empleados, de la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo, el tipo de dieta, del tiempo y la vía de administración, de la tasa de excreción, el tipo de administración y la forma de dosificación a ser administrada, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular con el que la terapia se relaciona. La dosis terapéutica efectiva específica para el paciente individual puede ser fácilmente determinada mediante experimentación rutinaria, por ejemplo por el doctor o médico, que aconseja o se ocupa del tratamiento terapéutico.

25 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos objeto pueden ser determinados mediante ensayos in vitro. Habitualmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto objeto en varias concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que los agentes activos muestren una reacción relevante, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para los ensayos in vitro, pueden utilizarse las células cultivadas a partir de una muestra de una biopsia.

30 De acuerdo con un tercer objeto, la presente invención proporciona prevé el uso de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos seleccionados de hipercolesterolemia, lipodistrofia, colestasis/fibrosis, enfermedad por cálculos de colesterol, enfermedad o condición gastrointestinal, hiperglucemia, diabetes mellitus, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, inflexibilidad metabólica, nefropatía, enfermedades hepáticas, aterosclerosis, cáncer, trastornos inflamatorios, 35 obesidad, osteoporosis, envejecimiento de la piel, trastornos de la regulación del crecimiento y la pigmentación del cabello, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

40 En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para reducir el riesgo de desarrollar una condición seleccionada del grupo que consiste en hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, Síndrome Metabólico, hipertensión y otras condiciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, donde dicho método comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con 45 la fórmula estructural I según la reivindicación 1 en una cantidad que es efectiva para reducir el riesgo de desarrollar dicha condición.

50 En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para el tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, Síndrome Metabólico, hipertensión y otras condiciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, donde dicho método comprende administrar al paciente un compuesto según se define en la fórmula estructural I según la reivindicación 1 y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 55 inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo que consiste en agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , agonistas duales de PPAR α/γ , y biguanidas; insulina o

agentes miméticos de la insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de la α -glucosidasa; antagonistas del receptor del glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de los receptores de GLP-1; GIP, agentes miméticos de GIP, y agonistas de los receptores de GIP; PACAP, agentes miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores del nivel de colesterol seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de HMG-CoA reductasa; secuestrantes, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sales de los mismos, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador de ácido biliar ileal; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y antihipertensivos que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas de angiotensina o renina, tales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de la renina, tales como captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartán, cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, y valsartán; donde dichos compuestos se administran al paciente en una cantidad que es efectiva para tratar dicha condición. : inhibidores de Dipeptidil peptidasa-IV que pueden ser combinados con los compuestos de la fórmula estructural I incluyen aquellos revelados en los documentos WO 03/004498, WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/00025; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; y WO 03/000181. Compuestos inhibidores de DP-IV específicos incluyen isoleucina tiazolidida; NVP-DPP728; P32/98; y LAF 237.

Los compuestos anti-obesidad que pueden combinarse con compuestos de la fórmula estructural I según la reivindicación 1 incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, antagonistas y agonistas inversos del receptor cannabinoide CB 1, agonistas del receptor melanocortina, en particular agonistas del receptor melanocortina-4, antagonistas de ghrelina, y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de compuestos anti-obesidad que puedan combinarse con los compuestos de la fórmula estructural I según la reivindicación 1, see S. Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick yd K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin Emerging Drugs, 8: 217- 237 (2003).

Los antagonistas del neuropéptido Y5 que puede ser combinados con los compuestos de la fórmula estructural I según la reivindicación 1, incluyen aquellos revelados en la Patente estadounidense N° 6.335.345 y en WO 01/14376; y compuestos específicos identificados como GW59884A; GW569180A; LY366377; y COP-71683A.

Los antagonistas del receptor cannabinoide CB 1 que pueden combinarse con compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 incluyen aquellos revelados en la Publicación PCT WO 03/007887; Patente estadounidense N° 5.624.941, tal como rimonabant; Publicación PCT WO 02/076949, tal como SLV-319; Patente estadounidense N° 6.028.084; Publicación PCT WO 98/41519; Publicación PCT WO 00/10968; Publicación PCT WO 99/02499; Patente estadounidense N° 5.532.237; y Patente estadounidense N° 5.292.736.

Los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 incluyen los revelados en WO 03/009847; WO 02/068388; WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; y WO 01/70337 además de los revelados en J.D. Speake et al., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero en necesidad de un tal tratamiento, donde dicho método comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según se define en la fórmula estructural I según la reivindicación 1 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, en otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para el tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero en necesidad de un tratamiento de ese tipo según se define anteriormente, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más particularmente, en otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para el tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero en necesidad de un tratamiento de ese tipo según se define anteriormente, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

5 En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método de reducción del riesgo de desarrollar una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de tales condiciones, donde dicho método comprende administrar a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto según se define en la fórmula estructural I según la reivindicación 1, y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

10 En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento, donde dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto según se define en la fórmula estructural I según la reivindicación 1, y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, la invención proporciona un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento según se define anteriormente, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

15 Incluso más particularmente, la invención proporciona un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento según se define anteriormente, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

20 Incluso más particularmente, la invención proporciona un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento según se define anteriormente, en donde la estatina es simvastatina.

En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento según se define anteriormente, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y que además comprende un inhibidor de la absorción de colesterol.

25 Más particularmente, en otro aspecto de la invención, la invención proporciona un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento según se define anteriormente, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe.

30 En otro aspecto de la invención, se revela una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I según la reivindicación 1, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores DP-IV; agentes sensibilizadores de insulina I seleccionados del grupo que consiste en agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas duales de PPAR α/γ , y biguanidas; insulina y agentes miméticos de la insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de la α -glucosidasa; antagonistas del receptor del glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de los receptores de GLP-1; GIP, agentes miméticos de GIP, y agonistas de los receptores de GIP; PACAP, agentes miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores del nivel de colesterol seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de HMG-CoA reductasa; secuestrantes, alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador de ácido biliar ileal; agentes antiinflamatorios distintos de los glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y antihipertensivos que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas de angiotensina o renina, tales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de la renina, tales como captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartán, cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, y valsartán; inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP); y un soporte farmacéuticamente aceptable.

45

Estos y otros objetos, características y ventajas de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 se revelarán en la siguiente descripción detallada de la revelación de la patente.

Definiciones

Los siguientes términos y expresiones contenidas en la presente patente se definen tal como sigue a continuación:

50 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo alifático que puede de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. La fracción de alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como grupos alcoxi,

alcoxicarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que alquilo definido anteriormente, Los grupos alquilo inferiores, los cuales se prefieren, son los grupos alquilo según se define anteriormente que contienen 1 a 4 carbonos. Una designación tal como "alquilo C₁-C₄" hace referencia a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquenilo" hace referencia a una cadena recta, o cadenas ramificadas de hidrocarburo de 2 a 8 átomos de carbono con al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación "alquenilo C₂-C₈" hace referencia a un radical alquenilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.

10 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple de carbono-carbono y que puede ser de cadena recta o ramificada, con 2 a 8 átomos de carbono en la cadena. Ramificada significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo están enlazados a una cadena de alquinilo lineal. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo.

15 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilenilo" significa una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilenos preferidos son los grupos alquilenos inferiores que tienen de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos incluyen metileno (-CH₂-), y etileno (-CH₂CH₂-).

20 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo en donde el grupo alquilo es tal como se describe en la presente patente. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilenoxi" significa un grupo -O-alquilenilo, en donde el grupo alquilenilo es tal como se define en la presente patente.

Tal como se utiliza en la presente patente, los términos "átomo de halógeno" o "halógeno" hacen referencia a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente a un átomo de bromo, flúor y cloro.

25 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "halógenoalquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, en donde dicho grupo alquilo y átomos de halógeno son tal como se definen anteriormente. Los grupos halógenoalquilo incluyen notablemente grupos *per*halógenoalquilo, tales como grupos perfluoroalquilo de la fórmula C_nF_{2n+1}-. Ejemplos de grupos halógenoalquilo incluyen trifluorometilo (CF₃).

30 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "halógenoalcoxi" hace referencia a un grupo alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, en donde dichos átomos del grupo alcoxi y halógeno son tal como se definen anteriormente.

35 Tal como se utiliza en la presente patente, los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclilo" hacen referencia a un sistema de anillos de hidrocarburo bicíclico o monocíclico estable, sustituido o no sustituido que es saturado, parcialmente saturado o no saturado, y contiene anillos de 3 a 10 átomos de carbono. Por consiguiente, el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye los compuestos cicloalquilo y arilo definidos en la presente patente. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico puede ser únicos, dobles, triples, o parte de una fracción aromática fusionada.

40 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cicloalquilo" hace referencia a un sistema de anillos de alquilo saturado o parcialmente saturado, mono- o bicíclico que contiene 3 a 10 átomos de carbono. Una designación tal como "cicloalquilo C₅-C₇" hace referencia a un radical de cicloalquilo que contiene anillos de 5 a 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen los que contienen anillos de 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo, y adamantanilo.

45 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cicloalcoxi" significa un grupo -O-cicloalquilo en donde el grupo cicloalquilo es tal como se describe en la presente patente.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo en donde los grupos cicloalquilo y alquilo son tal como se describen en la presente patente.

50 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "arilo" hace referencia a un sistema de anillos aromático de hidrocarburo sustituido o no sustituido, mono- o bicíclico que tiene anillos de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos.

Incluidos en la definición de “arilo” se encuentran sistemas de anillo fusionados, que incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático se fusiona a un anillo de cicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos fusionados incluyen, por ejemplo, indano, indeno, y tetrahidronaftaleno.

5 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “ariloxi” significa un grupo –O-arilo en donde el grupo arilo es tal como se describe en la presente patente. Ejemplos de grupos ariloxi incluyen el grupo feniloxi.

10 Tal como se utiliza en la presente patente, los términos “heterocíclico” o “heterociclilo” hacen referencia a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la parte de anillo incluye al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido en anillos no-aromáticos. Los heterociclos están destinados a incluir grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

15 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático que contiene un anillo de 5 a 10 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono del anillo se reemplazan por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y quinoxalinilo. Incluidos dentro de la definición de “heteroarilo” se encuentran sistemas de anillos fusionados, que incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático se fusiona a un anillo heterocicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos fusionados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno, y isocromeno.

25 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “heterocicloalquilo” significa un sistema de anillos no aromático saturado monocíclico, bi- o multicíclico que contiene 3 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 5 a 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son un heteroelemento o heteroelementos distintos del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los tamaños de preferidos de los anillos del sistema de anillos incluyen anillos de 5 a 6 átomos. El heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede además ser opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos de anillos de heterocicloalquilo monocíclico incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotio-fenilo, tetrahidrotiopiranilo.

30 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “aralquilo” hace referencia a un grupo alquilo que se sustituye con un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, benzhidrilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc.

35 Tal como se utiliza en la presente patente, los términos “alquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, y similares hacen referencia además al correspondiente “alquileo”, “arileno”, “heteroarileno”, y similares que se forman por la eliminación de átomos de hidrógeno.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término “dialquilaminoalquilo” significa un $(Alk_1)(Alk_2)N$ -alquilo- en donde Alk_1 y Alk_2 indican un grupo alquilo, siendo dicho grupo alquilo tal como se define en la presente patente.

40 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “sujeto” hace referencia a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferiblemente un humano, o un niño humano, que sufre de, o tiene el potencial de sufrir de una o más enfermedades o condiciones descritas en la presente patente.

45 Tal como se utiliza en la presente patente, una “cantidad terapéuticamente efectiva” hace referencia a una cantidad de un compuesto de la presente invención efectivo para evitar o tratar los síntomas de un trastorno en particular. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, aquellos trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad aberrante de los receptores descritos en la presente patente, en donde el tratamiento o la prevención comprende inhibir, inducir, o mejorar la actividad del mismo poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

50 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico fiable, adecuados para entrar en contacto con tejidos de humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Todos los demás términos utilizados en la descripción de la presente invención tienen sus significados tal como se conocen bien en el arte.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Tal como se utiliza en la presente patente, "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de compuestos de la presente invención derivados de la combinación de tales compuestos con sales de adición ácidas o básicas no tóxicas.

5 Las sales de adición ácidas incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, además de ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, paratoluensulfónico, succínico, y benzoico, y ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados.

10 Las sales de adición básicas incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxidos de amonio y de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares, además de sales derivadas de aminas orgánicas básicas tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxilaminas, y similares. Tales bases útiles en la preparación de sales de la presente invención por tanto incluyen hidróxido amónico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido cálcico, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.

15 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, otras sales se incluyen en la invención. Pueden servir como intermediarios en la purificación de compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y caracterización de los compuestos o intermediarios.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden existir además como diversos solvatos, tales como agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También pueden prepararse mezclas de tales solvatos. La fuente de tal solvato puede provenir del solvato de cristalización, ser inherente al solvente de preparación o cristalización, o adventicio a tal solvente. Tales solvatos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

25 Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas estereoisoméricas. Como tales, los compuestos de la presente invención incluyen tanto diastereómeros como enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y pueden ser utilizados convenientemente como tales, pero los enantiómeros individuales pueden ser aislados o sintetizados mediante técnicas convencionales si así se desea. Tales racematos y enantiómeros individuales y mezclas de los mismos forman parte de la presente invención.

30 Se conoce bien en el arte cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Pueden prepararse estereoisómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Puede producirse la resolución o recuperación de los estereoisómeros específicos de cualquier material o producto de partida mediante técnicas conocidas en el arte, tales como resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase inversa y quiral, recristalización, resolución enzimática, o recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos utilizados para ese propósito. Métodos útiles para la resolución y recuperación de estereoisómeros específicos descritos en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: New York, 1994, y Jacques, J., et al.. Enantiomers, Racemates, and Resolutions; Wiley: New York, 1981, cada uno incorporado a modo de referencia en la presente patente en su totalidad.

Síntesis

40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una cantidad de métodos bien conocidos para los expertos en el arte, que incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos más adelante, o a través de modificaciones de estos métodos mediante la aplicación de técnicas estándar conocidas por aquellas personas expertas en el arte de síntesis orgánicas. Todos los procesos revelados en asociación con la presente invención están contemplados para ser practicados a cualquier escala, incluyendo miligramos, gramo, multigramos, kilogramos, multi-kilogramos o escala industrial comercial.

45 Resultará evidente que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Así, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están contempladas, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica de indique específicamente. Es bien conocido en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas estándar que incluyen, pero no se limitan a, la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase inversa y quiral, formación preferencial de sales, recristalización, y similares, o por síntesis quiral bien a partir de materiales de partida activos o por síntesis quiral deliberada de centros diana.

En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos son deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

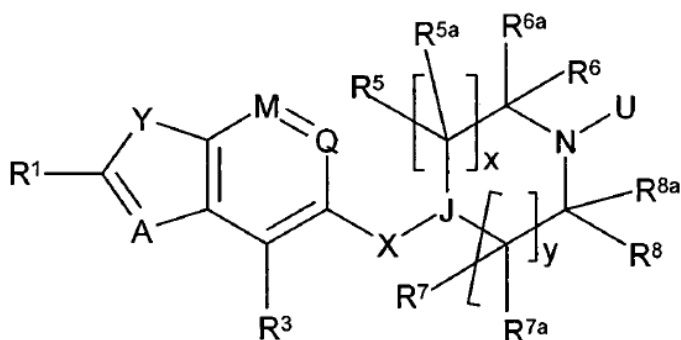
Algunas reacciones pueden llevarse a cabo en la presencia de una base. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza de la base que se va a utilizar en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo puede ser utilizada igualmente en la presente invención, siempre que no tenga efectos adversos sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil litio, tales como metil litio y butil litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Usualmente, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Pueden utilizarse una variedad de disolventes, con la condición de que no tengan efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como el hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas. En general, se encuentra conveniente realizar la reacción a una temperatura desde 0 °C hasta 150 °C (más preferiblemente desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta 100 °C). El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, puesto que la reacción se efectúa bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, un período de 3 horas hasta 20 horas resultará habitualmente suficiente.

El compuesto preparado de este modo puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos pueden ser recuperados mediante destilación del disolvente a partir de la mezcla de reacción o, si fuera necesario, después de eliminar el disolvente por destilación a partir de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido mediante extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y mediante destilación del disolvente del extracto. Adicionalmente, el producto, si se desea, puede ser purificado adicionalmente mediante diversas técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, principalmente cromatografía en columna o cromatografía de capa fina preparativa.

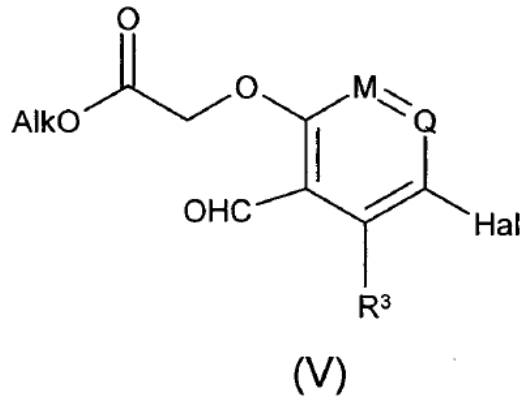
Los compuestos de la invención de la fórmula (I) según la reivindicación 1 pueden ser preparados de acuerdo a un método que comprende la reacción de compuestos de la fórmula (II):



(II)

en donde R^1 , Y, A, M, Q, R^3 , X, J, R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , x, e y son tal como se define en la fórmula (I), y U es H o un grupo protector de aminas.

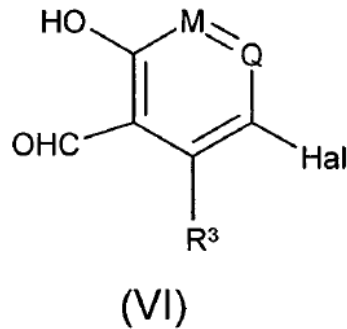
“Grupo protector de aminas” significa un grupo fácilmente eliminable que se sabe en el arte protege un grupo amino contra una reacción no deseable durante los procedimientos sintéticos y se puede eliminar de forma selectiva. El uso



en donde M, Q, R³, Hal son tal como se define en la fórmula (III), y Alk es un grupo alquilo C₁-C₆.

En general, la ciclización del compuesto de la fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como un alcóxido de metal, tal como metanolato de sodio.

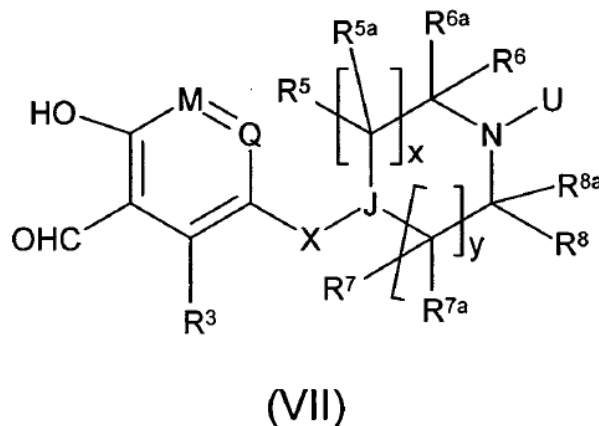
- 5 En un aspecto en particular, el compuesto de la fórmula (V) se prepara de acuerdo a un método que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



en donde M, Q, R³, y Hal son tal como se define en la fórmula (V).

- 10 En general, el compuesto de la fórmula (V) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto Hal-CH₂-CO₂Alk en donde Hal es un átomo de halógeno y Alk es un alquilo C₁-C₆ en presencia de una base adecuada tal como un hidruro de metal, como por ejemplo un hidruro sódico.

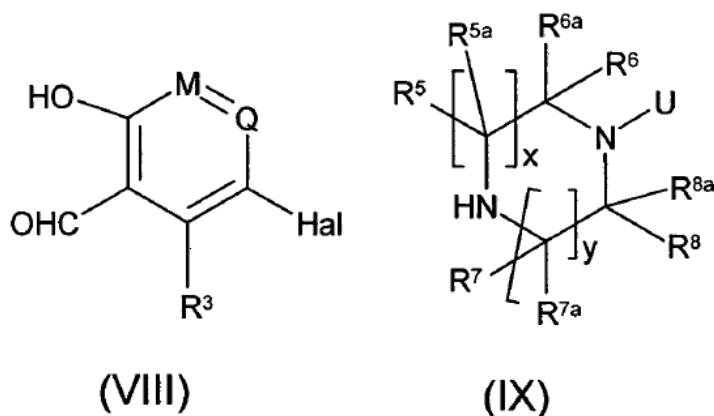
De acuerdo con un segundo modo de realización, el compuesto de la fórmula (II) se prepara de acuerdo a un método que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (VII):



en donde M, Q, R³, X, J, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, x, y y U son tal como se define en la fórmula (II).

En general, el compuesto de la fórmula (II) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto Hal-CH₂-CO₂Alk en donde Hal es un átomo de halógeno y Alk es un grupo alquilo C₁-C₆ en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de metal alcalino, como por ejemplo carbonato de potasio.

- 5 En un aspecto en particular, el compuesto de la fórmula (VII) se prepara de acuerdo con un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX):



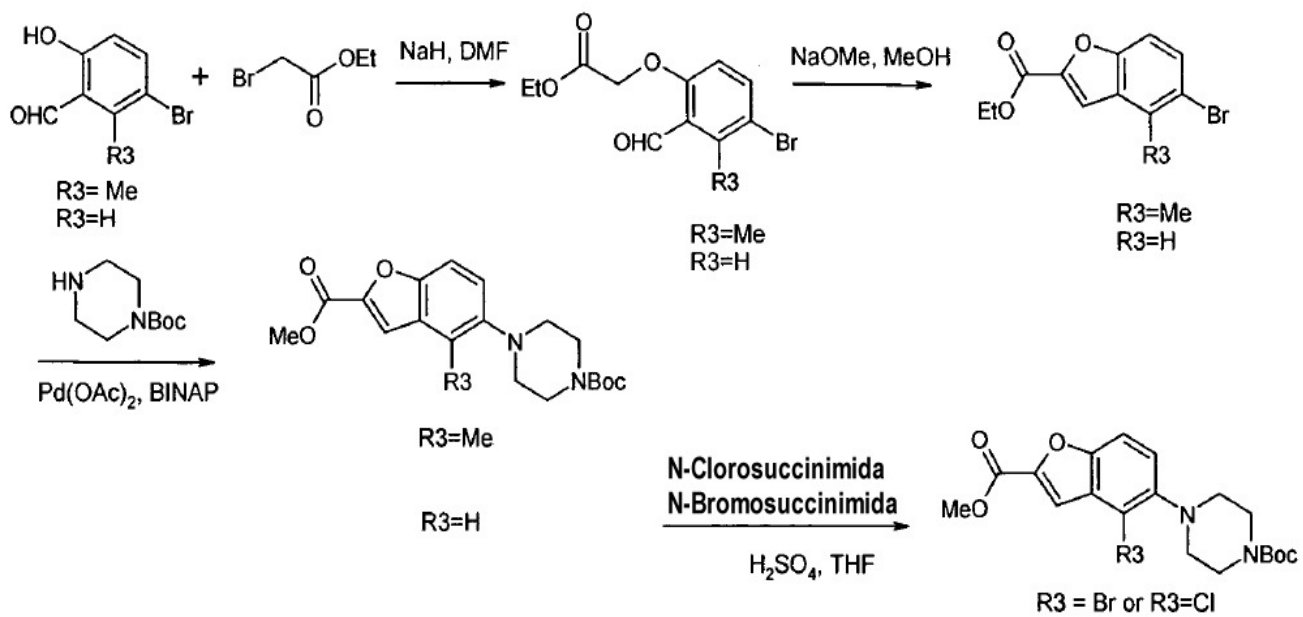
en donde M, Q, R³, Hal, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, U, x y y son tal como se define en la fórmula (VII).

- 10 En general, el compuesto de la fórmula (VII) se prepara acoplado un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX) en presencia de un catalizador de paladio, tal como en presencia de Pd(OAc)₂ y tBu₃P.

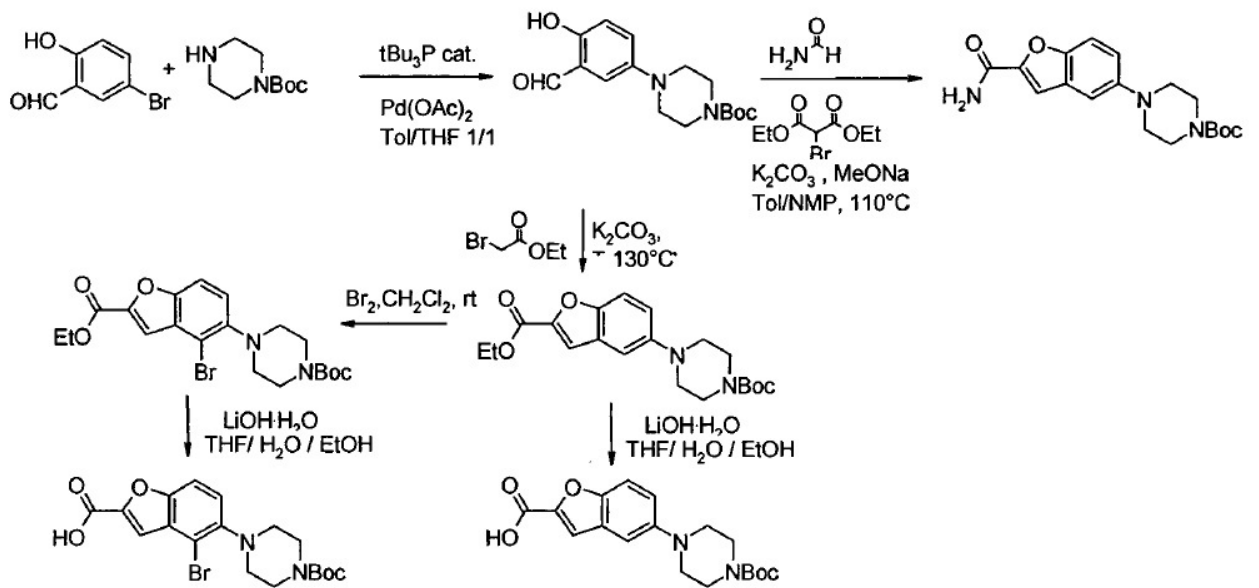
Además, el proceso de la invención puede también comprender la etapa adicional de aislar el compuesto de la fórmula (I). Esto puede ser realizado por el experto en el arte mediante cualquiera de los medios convencionales conocidos, tal como los métodos de recuperación descritos anteriormente.

- 15 Los productos de partida se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos aplicando o adaptando cualquier método conocido o aquellos descritos en los ejemplos.

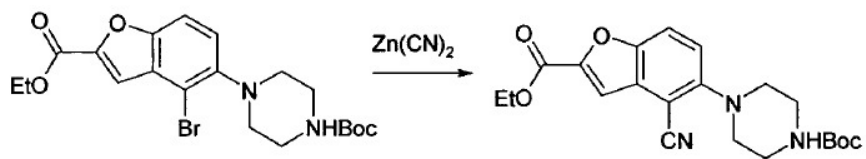
Esquemas representativos de los procesos de la invención se resumen a continuación: todos los sustituyentes en los esquemas sintéticos, a menos que se indique de otro modo, son tal como se ha definido anteriormente.



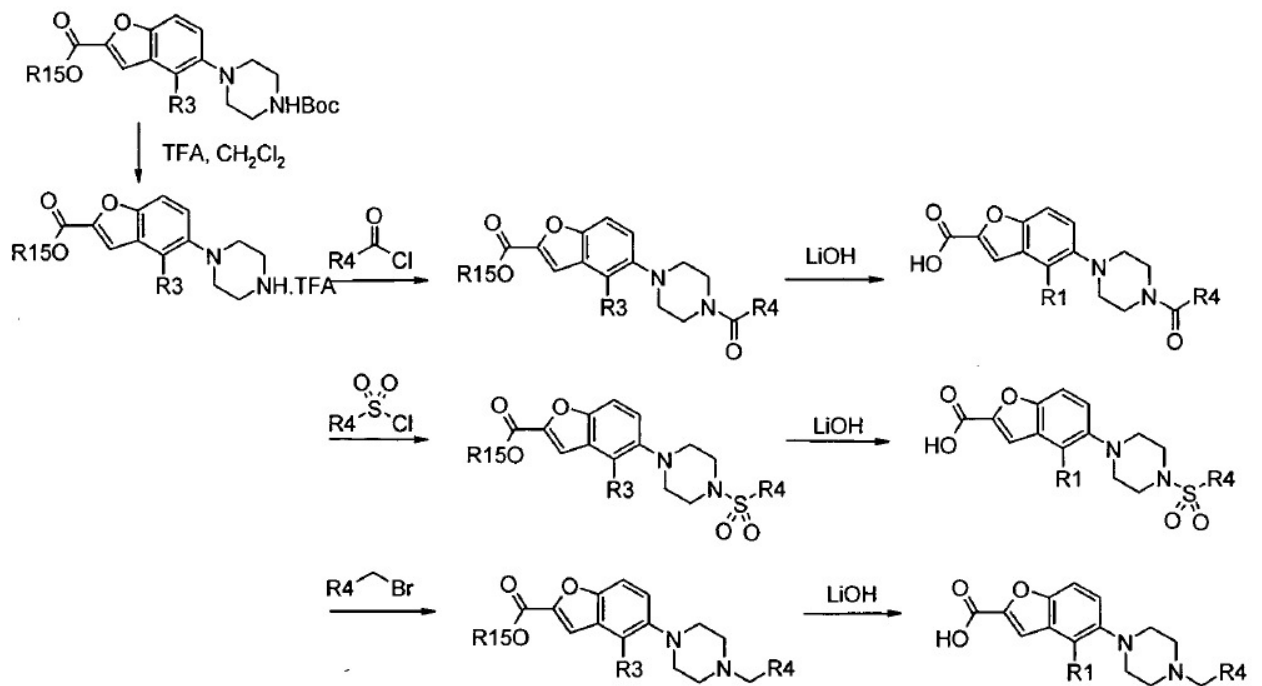
Esquema 1



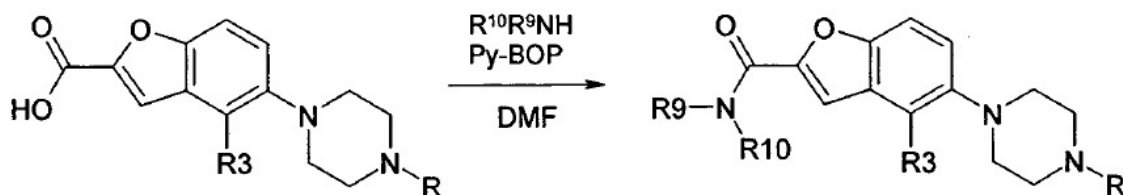
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

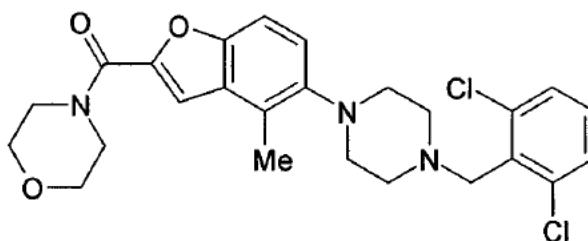


Esquema 5

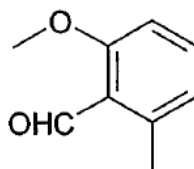
Ejemplos

Otras características de la invención resultarán obvias en el transcurso de las siguientes descripciones de los ejemplos de realización. Estos ejemplos se proporcionan a modo de ilustración de la invención y no tienen la intención de limitar la misma.

Ejemplo 1: {5-[4-(2, 6-dicloro bencil) piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona



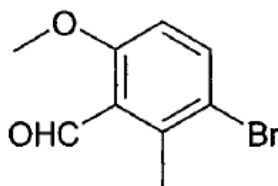
2-Metoxi-6-metilbenzaldehido



Se añadió potasio peroxodisulfato (89,31g, 0,33mol) y pentahidrato de sulfato de cobre (II) (27,22 g, 0,11 mol) a una solución de 2,3-dimetilanisol (15 g, 0,11 mol) en mezcla de agua – acetonitrilo (750 ml, 1:1). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a reflujo hasta que no quedó material de partida alguno, según se determinó mediante TLC (por sus siglas en inglés; cromatografía de capa fina). Al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el producto se extrajo en diclorometano (2 x 225ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100ml) y una solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La cromatografía en columna utilizando 4/96 acetato de etilo/ hexano produjo 2-Metoxi-6-metilbenzaldehido (7,32g, 44,2%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ 2.60 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.80(2H, t), 7.40(1H, t), 10.65(1H, s).

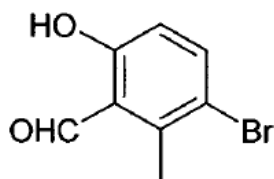
3-Bromo-6-metoxi-2-metil-benzaldehido



Se enfrió 2-Metoxi-6-metilbenzaldehido (7,32 g, 0,049 mol) en tetracloruro de carbono (183 ml) a -10 °C, y se añadió al mismo polvo de hierro (150 mg, 0,002 mol). Se añadió bromo (3,0 ml, 0,058 mol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se vertió en agua (225 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio (2 x 50 ml), agua (50 ml) y solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 3-Bromo-6-metoxi-2-metilbenzaldehido (10,32 g, 92,5 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.78(1 H, d), 7.64(1 H, d), 10.50(1H, s).

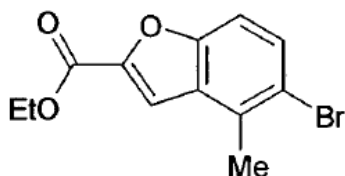
3-Bromo-6-hidroxi-2-metil-benzaldehido



Se añadió una solución de tribromuro de boro (12,62 ml, 0,087 mol) en diclorometano (50 ml) a una solución agitada de 3-Bromo-6-metoxi-2-metil-benzaldehido (20,0 g, 0,087 mol) en diclorometano (350 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua (400 ml) con precaución y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo en forma de sólido de color marrón anaranjado. La cromatografía en columna utilizando 3/97 acetato de etilo/hexano produjo 3-Bromo-6-hidroxi-2-metilbenzaldehido (13,82 g, 73,6%).

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3), δ 2.60 (3H, s), 6.76 (1H, d), 7.62(1H, d), 10.4(1H, s), 12.1(1H,s).

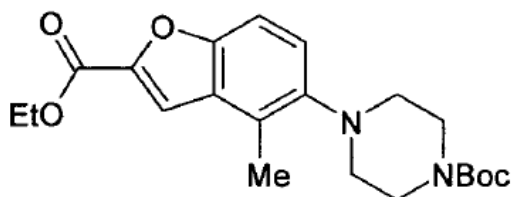
Éster etílico del ácido 5-Bromo-4-metil-benzofuran-2-carboxílico



A una solución de 3-Bromo-6-hidroxi-2-metil-benzaldehido (6,8 g, 0,032 mol) en DMF anhidro (50 ml) se añadió carbonato de potasio (13,1 g, 0,095 mol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente acetato de bromoetilo (7,1 ml, 0,063 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0 °C. Se confirmó la finalización de la reacción mediante TLC. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 100 °C y se mantuvo durante 2 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadió agua helada (250 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El sólido separado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó bajo vacío para obtener el producto crudo. La cromatografía en columna utilizando 2/5 acetato de etilo/hexano produjo éster etílico del ácido 5-Bromo-4-metil-benzofuran-2-carboxílico (6,2 g, 69,6 %).

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3), δ 1.4 (3H, t), 2.60 (3H, s), 4.4 (2H, qt), 7.30(1H, d), 7.44 (2H, m).

Éster terc-butílico del ácido 4-(2-etoxicarbonil-4-metil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico

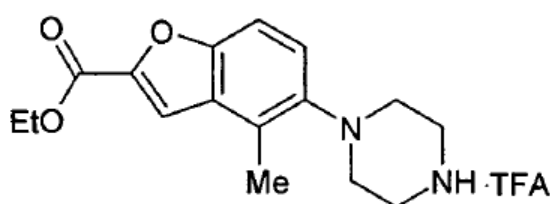


30

Se agitó tolueno (30 ml) bajo atmósfera de argón durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de cesio (4,83 g, 0,015 mol), acetato de paladio (0,19 g, 0,0008 mol), BINAP (0,66 g, 0,001 mol), éster etílico del ácido 5-Bromo-4-metil-benzofuran-2-carboxílico (3 g, 0,010 mol) y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (2,16 g, 0,001 mol) con un intervalo regular de 30 minutos bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se calentó a reflujo a continuación. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y el material inorgánico se filtró. El filtrado se lavó a continuación con agua (2 x 15 ml), solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido de color marrón oscuro. La columna de cromatografía utilizando 5/95 acetato de etilo/ hexano produjo éster terc-butílico del ácido 4-(2-etoxicarbonil-4-metil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico (1,4 g, 34,1 %)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ 1.5 (3H, t), 1.5 (9H, s), 2.5(3H, s), 2.8(4H, t), 3.5 (4H, t), 4.4 (2H, qt), 7.18 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, s).

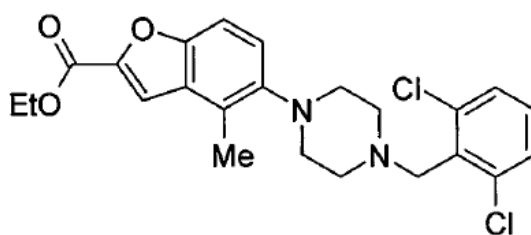
Sal del ácido trifluoroacético de éster etílico del ácido 4-Metil-5-piperazin-1-il-benzofuran-2-carboxílico



Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-(2-Etoxicarbonil-4-metil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico (1,4 g, 0,003 mol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se concentró bajo presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico (20 ml) para aislar la sal del ácido trifluoroacético de éster etílico del ácido 4-Metil-5-piperazin-1-il-benzofuran-2-carboxílico (1,25g, 86,2 %).

^1H RMNR (300 MHz, CDCl_3), δ 1.4 (3H, t), 2.4 (3H, s), 2.9 (4H, t), 3.4(4H, t), 4.4 (2H, qt) 7.20(1 H, d), 7.3-7.4 (2H, m).

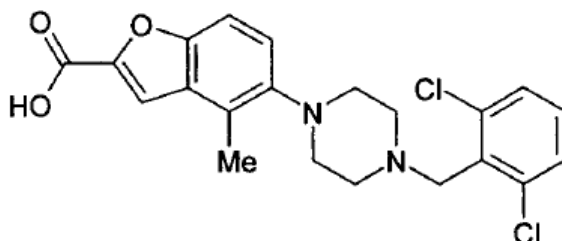
Éster etílico del ácido 5-[4-(2, 6-Dicloro bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico



A una solución agitada de éster etílico del ácido 4-Metil-5-[4-(2, 2, 2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico (0,15 g, 0,0003 mol) en THF seco, se añadió trietilamina (0,15 ml, 0,001 mol) y se enfrió hasta 0 °C y se agitó bajo nitrógeno. Se añadió bromuro de 2,6 diclorobencilo (0,107 g, 0,00045 mol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. El sólido separado se filtró, se lavó con agua (10 ml). Después de secarlo bajo vacío, se aisló el producto crudo como un sólido de color marrón. La cromatografía en columna utilizando 10/90 acetato de etilo/ hexano produjo éster etílico del ácido 5-[4-(2,6-Dicloro bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,13 g, 78%).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 1.4 (3H, t), 2.5 (3H, s), 2.8 (4H, s), 2.9 (4H, s), 3.9 (2H, s), 4.5 (2H, qt), 7.2 (2H, m), 7.4 (2H, m), 7.6 (1 H, s).

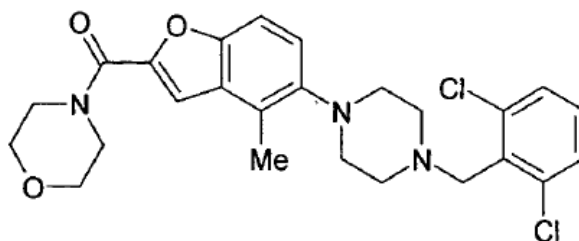
Ácido 5-[4-(2, 6-Dicloro bencil) -piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico



5 A una solución de éster etílico del ácido 5-[4-(2,6-Diclorobencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,08 g, 0,0001 mol) en una mezcla (19 ml) de THF: Agua: Metanol (3:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,02 g, 0,0005 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. El disolvente se concentró bajo presión reducida, y se añadió agua helada. El pH de la mezcla se hizo ácido con 1N HCl y el sólido separado se filtró. Después de secar bajo vacío, se aisló ácido 5-[4-(2,6-Dicloro bencil) -piperazin-1-il]-4-metilbenzofuran-2-carboxílico (70 mg, 94%).

^1H RMN: (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.2 (4H, s), 3.62 (4H, S), 4.72 (2H, s), 7.28 (1 H, D), 7.7 (5H, m), 10.0 (1 H, bs).

{5-[4-(2, 6-dicloro bencil) piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona



10

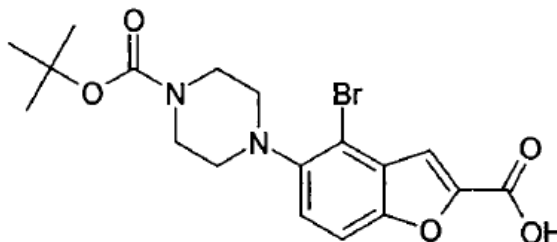
15 A una solución de ácido 5-[4-(2,6-Dicloro bencil) -piperazin-1-il] -4-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,07 g, 0,00017 mol) en DMF anhidro (275 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,08ml, 0,0005mol) y morfolina (0,16 ml, 0,00018 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió Py-BOP (0,11 g, 0,0002 mol) y se agitó durante 1 hora. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió en agua helada. El sólido separado se filtró. Después de secarlo bajo vacío, el producto crudo se aisló como un sólido de color blanco. El producto crudo se purificó mediante HPLC Prep utilizando una columna Zorbax C-18 con ácido trifluoroacético al 0,1% de fase móvil en agua (A) / Acetonitrilo (B) con una tasa de flujo de 20 ml/min para producir {5-[4-(2,6-diclorobencil)piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona (35 mg, 43%).

20 ^1H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.4(7H, s), 3.7 (5H, s), 3.9 (4H, s), 4.6 (2H, s), 7.2(1 H, d), 7.3 (1 H, d), 7.4 (2H, d), 7.5 (2H, d).

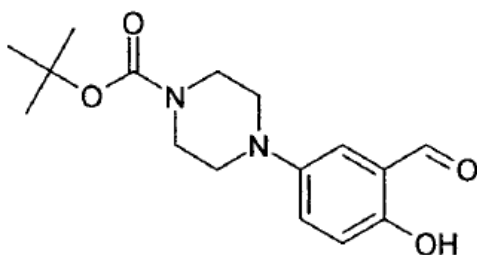
LCMS (m/z) 488

HPLC: 98,23%

Ejemplo 2: ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico

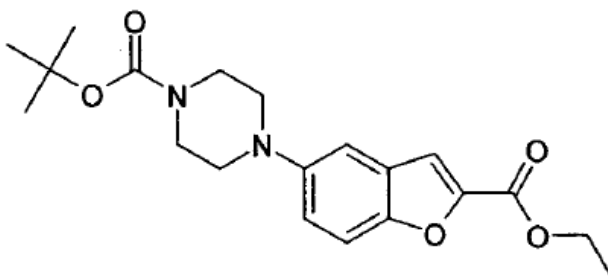


25 **5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-benzaldehído**



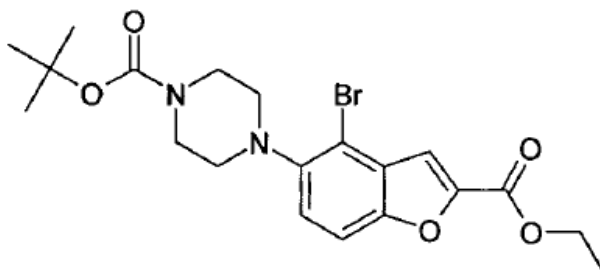
Se introdujo tolueno (9,7 L) en un reactor y se desgasificó utilizando vacío / nitrógeno. Se cargó acetato de paladio (11,0 g, 0,049 mol, 0,01 equiv.) bajo nitrógeno a 23 °C, y la mezcla se agitó hasta completar la disolución del paladio. Una solución de tri-*tert*-butil-fosfina (10,0 g, 0,049 mol, 0,01 equiv.) en tolueno (0,3 L) se añadió a continuación, seguido de la adición de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1000 g, 4,97 mol, 1 equiv.), *tert*-butil-1-piperazincarboxilato (1065,4 g, 5,72 mol, 1,1 equiv.) y sodio-*tert*-butóxido (1052,4 g, 10,9 mol, 2,2 equiv.). La solución resultante de color amarillo-naranja se agitó durante 22 h a 42 °C. La suspensión roja-marrón se mezcló con una mezcla (pH alrededor 5-6) de agua destilada (8 L) y ácido acético glacial (800 mL), y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y se lavó dos veces con agua destilada (2 x 8 L). La fase orgánica se secó entonces mediante adición de sulfato de sodio (2,5 Kg), se agitó durante 30 min. y se filtró. La fase orgánica resultante de color naranja oscuro se pesó (9,65 kg) y un alícuota se tomó (100 g). El alícuota se concentró *in vacuo* para producir un aceite de color naranja oscuro que fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, h: 30 cm, d: 4 cm, eluyente: MTBE/heptano 1:1). El compuesto nombrado se obtuvo como cristales amarillos (8,9 g). El cálculo del rendimiento total del alícuota dio 56%. MS (ES+): 307 (M+H).

15 Éster etílico del ácido 5-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico

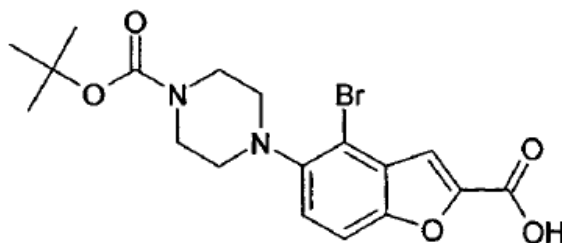


Se añadieron K₂CO₃ (250 mg, 1,8 mmol) y bromoacetato de etilo (0,20 ml, 1,7 mmol) a una solución de hidroxibenzaldehído en NMP (5 mL). La mezcla se agitó durante 4 h a 110 °C. La reacción se extinguió con H₂O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y agua. Después de la evaporación del EtOAc, el residuo fue recristalizado en una mezcla de MTB/Heptano 5/1 para obtener cristales amarillos (0,45 g, 70%). MS (ES+): 375 (M+H).

Éster etílico del ácido 4-Bromo-5-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico



Se añadió bromo (12 mL, 0,23 mol) a una solución de éster (73 g, 0,19 mol) en presencia de hierro cat. (0,8 g, 14,3 mmol) en diclorometano (900 mL). La reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El bromohidrato se filtró y se secó bajo vacío. El agua madre se concentró, el residuo oleoso se tomó en iPrOH y se trituroó con una espátula. El precipitado obtenido se filtró y se secó. La combinación de ambos filtrados proporcionó 88 g, 70% del compuesto deseado. MS (ES+): 454 (M+H).

Ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico

5 Una solución de éster (4,6 g, 10,1 mmol) e hidróxido de potasio (0,660 g, 11,7 mmol) en MeOH se agitó bajo reflujo durante 8 h. Después de la eliminación de MeOH por evaporación, el residuo se recogió en H₂O. El ácido libre (4,1 g, 95%) se obtuvo como un polvo de color blanco después de su precipitación por adición lenta de 25% de HCl bajo condiciones de enfriamiento, la filtración y el secado. MS (ES⁺): 426 (M+H).

Los compuestos descritos en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo a métodos similares o mediante técnicas bien conocidas en el arte. Los datos de su masa espectral también se describen en la presente patente.

Tabla 1

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES ⁺):(M+H)
1	éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico	454
2	éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico	426
4	amida del ácido 5-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	416
5	amida del ácido 5-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	416
7	amida del ácido 5-[4-(3-Trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	404
8	amida del ácido 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	371
9	amida del ácido 5-[4-(3-Fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	368
10	amida del ácido 5-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	421
11	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	495
12	ácido 5-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	387
13	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	448
14	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	501
15	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	484
16	ácido 4-Bromo-5-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	423
17	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	451
18	éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-benzofuran-5-ilamino)-piperidin-1-carboxílico	361

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
19	éster terc-butílico del ácido 2-[4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico	523
20	éster terc-butílico del ácido 4-(4-Cloro-2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico	410
21	éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico	382
23	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	484
24	ácido 5-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	417
25	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	496
26	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	496
27	ácido 4-Bromo-5-[4-(pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	423
28	ácido 5-[4-(Adamantan-1-carbonil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico	488
29	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	465
30	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	434
31	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	434
32	ácido 5-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico	430
33	amida del ácido 5-[4-(3,5-Difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	372
34	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	499
35	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-benciloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	466
36	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	501
37	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	501
38	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	434
39	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	451
40	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	451
41	ácido 4-Bromo-5-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	418
42	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	483
43	amida del ácido 5-[4-(3-Trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	420
44	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	499
45	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	491

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
46	ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butilcarbamoil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	425
47	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	483
48	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	498
49	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	451
50	ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	417
51	ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	417
52	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	500
53	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fenoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	508
54	ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	476
55	ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico	472
56	ácido 5-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-4-bromobenzofuran-2-carboxílico	466
57	ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	424
58	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	406
59	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	406
60	ácido 4-Cloro-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	406
61	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	390
62	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	390
63	ácido 4-Cloro-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	390
64	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	440
65	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	456
66	ácido 5-[4-(3-Carboxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-cloro-benzofuran-2-carboxílico	416
67	ácido 4-Cloro-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	373
68	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	456
69	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	456
70	ácido 4-Cloro-5-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	456
71	ácido 4-Cloro-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	452
72	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	452

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
73	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	404
74	ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	455
75	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	440
76	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	447
77	amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	500
78	etoxi-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	527
79	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	498
80	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	514
81	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	460
82	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	499
83	ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	499
84	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	484
85	ácido 4-Bromo-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	486
86	ácido 4-Bromo-5-[1-(3-cloro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico	465
87	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	420
88	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	455
89	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	416
90	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	454
91	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	470
92	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	440
93	ácido 5-[4-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-4-cloro-benzofuran-2-carboxílico	426
94	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	441
95	ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	432
96	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	470
97	ácido 5-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	436
98	ácido 5-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	419

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
99	éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-metil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico	361
100	éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico	396
101	éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico	440
102	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	515
103	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	470
104	ácido 4-Cloro-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	442
105	ácido 4-Bromo-5-[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico	515
106	{4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	570
107	(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	558
108	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	535
109	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	485
110	ácido 5-[4-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico	470
111	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	499
112	ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	434
113	ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	434
114	ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	434
115	ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	449
116	ácido 5-[4-(2-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	386
117	ácido 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	386
118	ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	420
119	ácido 5-[4-(3-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	369
120	ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	419
121	ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	435
122	ácido 5-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	436
123	ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	470
124	ácido 5-[4-(3-Cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	450

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
125	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	469
126	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	424
127	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	515
128	ácido 4-Cloro-5-[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico	470
129	ácido 4-Bromo-5-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzofuran-2-carboxílico	373
130	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	452
131	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	487
132	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	484
133	ácido 5-[4-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	419
134	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	535
135	ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	470
136	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	491
137	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	535
138	ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	470
139	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	491
140	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	491
141	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,3-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	499
142	ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	433
143	ácido 4-Metil-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	419
144	ácido 5-[4-(2-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	369
145	ácido 5-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	404
146	ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	420
147	ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	485
148	ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	420
149	ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	441

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
150	ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	408
151	ácido 5-[4-(2,3-Dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	411
152	ácido 4-Bromo-5-[4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	457
153	ácido 4-Metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	421
154	éster terc butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-ciano-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico	372
155	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	452
156	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-etoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	460
157	bencilamida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	590
158	ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	486
159	ácido 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico	460
160	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	485
161	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	485
162	ácido 5-[4-(2-Aliloxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromobenzofuran-2-carboxílico	472
163	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	485
164	ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	485
165	ácido 4-Bromo-5-[4-(ciclopropanocarbonil-(2,4-dicloro-fenil)-amino)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	553
166	ácido 4-Bromo-5-[4-[(4-cloro-bencil)-ciclopropanocarbonil-amino]-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	533
167	ácido 5-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	543
168	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	484
169	ácido 5-[4-(3-Aliloxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromobenzofuran-2-carboxílico	472
170	ácido 5-[4-(3-Alil-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	422
171	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-terc-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	488
172	ácido 4-Metil-5-(4-naftalen-1-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	401

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
173	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	482
174	ácido 4-Bromo-5-[4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	534
175	ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	534
176	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	549
177	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	618
178	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona	616
179	{5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	555
180	{4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	553
181	{4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona	568
182	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona	602
183	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	604
184	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	513
185	ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico	486
186	ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	436
187	ácido 4-Metil-5-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	455
188	ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	420
189	ácido 4-Bromo-5-{4-[4-bromo-5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico	608
190	ácido 4-Bromo-5-{4-[5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico	529
191	ácido 4-Bromo-5-(4-[[4-cloro-bencil]-ciclopropilmetil-amino]-metil)-piperidin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico	533
192	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	582

ES 2 531 006 T3

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
193	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	455
194	ácido 4-Cloro-5-[1-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico	505
195	{4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	560
196	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	617
197	(2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	605
198	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	388
199	{5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	489
200	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	505
201	ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	484
202	{5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	553
203	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	505
204	{4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	574
205	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	505
206	{4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	574
207	ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	484
208	{5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	553
209	{4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona	574
210	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	422
211	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	436
212	ácido 4-Cloro-5-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	432

Nº	Nombre químico	Datos analíticos MS (ES+):(M+H)
213	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	474
214	ácido 5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetil]-piperazin-1-il}-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	529
215	amida del ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	419
216	ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	434
217	{5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	516
218	{4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona	580
219	ácido 4-Bromo-5-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico	513
220	ácido 4-Bromo-5-[1-(2,3-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico	513
221	ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	398
222	ácido 5-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	427
223	ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonilamino)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	549
224	ácido 4-Cloro-5-[4-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico	457
225	ácido 5-[(1S,4S)-5-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	482
226	ácido 5-[4-(2,4-Dicloro-fenilcarbamoil)-piperidin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico	448

Experimentos biológicos

Ensayo de reclutamiento del cofactor FXR-SRC-1

- 5 Habitualmente el ensayo implica el uso de una proteína de fusión recombinante dominio de unión al ligando (LBD) del receptor nuclear - Glutación-S-transferasa (GST) y una secuencia peptídica biotinilada sintética derivada del dominio de interacción del receptor de un péptido co-activador, tal como el coactivador de receptor de esteroides 1 (SRC-1). La GST-LBD está marcada con un quelato europio (donante) a través de un anticuerpo anti-GST marcado con europio, y el péptido co-activador está marcado con alofocianina-APC (aceptor) a través de un ligamiento estreptavidina-biotina.

10 En presencia de una agonista para el receptor nuclear, el péptido es reclutado a la GST-LBD, situando el europio y la alofocianina en proximidad cercana para permitir la transferencia del europio quelato a la alofocianina. Ante la excitación del complejo con luz a 340 nm, la energía de excitación absorbida por el europio quelato se transmite a la fracción de alofocianina resultante en la emisión a 665 nm. Si el europio quelato no se acerca a la proximidad de la fracción de alofocianina, hay muy poca transferencia de energía o ninguna y la excitación del europio quelato da como resultado la emisión a 615 nm. Por tanto, la intensidad emitida a 665 nm da una indicación de la fuerza de la interacción proteína-proteína. La actividad de un agonista del receptor nuclear puede medirse determinando la habilidad de un compuesto para unirse al receptor nuclear en este ensayo (E50) y comparar la habilidad del compuesto de referencia para unirse al mismo receptor nuclear.

Materiales

- péptido biotinilado sintético basado en el residuo 676-760 del coactivador de receptor de esteroides (SRC-1) tal como se describe en Lannone, M.A. et al., Cytometry 44:326-337 (2001): el péptido se sintetizó de forma personalizada, fue biotinilado en el N-terminal y el C-terminal fue acidizado con carboxi por Invitrogen.
- 5 - La estreptavidina conjugada a SureLight^R-Alofocianina y anticuerpo anti-GST Lance^R marcado con Eu-W1024- fueron adquiridos de PerkinElmer.
- Se adquirieron placas negras de 384 pocillos procedentes de Greiner.
- Preparación de la proteína de fusión GST - dominio de unión al ligando del receptor Farsenoide X humano (GST-FXR LBD)
- 10 La secuencia de codificación de FXR-LBD humano (aminoácidos 248-476) se derivó del número de acceso del Genbank NM_005123. La región codificante del dominio de unión al ligando de FXR se clonó en un vector pGEX4T1 modificado utilizando tecnología Gateway de acuerdo al protocolo del fabricante para obtener el vector pGEXDest-TEV-FXR (248-476). La proteína de fusión GST-FXR-LBD fue expresada en E. coli BL21 at 18°C durante 6h en medio 2TY por inducción con 0,1 mM de isopropil-b-D-tiogalactopiranosida (IPTG) a un OD de 0,6.T.
- 15 Se llevó a cabo la lisis celular mediante prensa francesa y después de la centrifugación el sobrenadante se purificó utilizando una columna de glutatión Sefarosa 4FF. El depósito de FXR se concentró y se cargó en una columna de gelfiltración de 200 Superdex. Las fracciones que contenían FXR se depositaron, se concentraron y almacenaron en alícuotas a -80°C.
- Tampón de ensayo: 5 mM MgCl₂, 100mM KCl, 20mM Hepes, 10% Glicerol, pH 7,5. Justo antes de su uso, se añade DTT sólido al tampón de ensayo a una concentración final de 1nM.
- 20

Métodos

Los compuestos de prueba y los controles se diluyeron en serie en DMSO a 100 veces la concentración final sometida a ensayo. Esta dilución en serie se diluyó a continuación a una relación 1:13.05 en tampón de ensayo, y se añadió 3 µl del producto diluido por 384 pocillos en el ensayo.

- 25 Se prepararon 2 mezclas:
 - Mezcla proteica: por pocillo, 50ng de la proteína de fusión GST-FXR-LBD en 10 µl del tampón de ensayo + 11,44%BSA
 - Mezcla peptídica: por pocillo, 40ng del péptido SRC1, 80ng de Estreptavidina conjugada a Alofocianina SureLight^R, 1ng de anticuerpo anti-GST marcado con Eu-W1024 de Lance^R en 10µl de tampón de ensayo + 8,8% BSA.
- 30 Se dispuso una mezcla sin péptido (igual que la mezcla peptídica donde el péptido fue reemplazado por agua), y para cada componente (cada concentración sometida a ensayo) se determinó un nivel de fluorescencia basal para detectar compuestos auto-fluorescentes.

En cada pocillo se mezclaron 10 µl de mezcla proteica, 3 µl de compuesto y 10 µl de péptido.

- 35 Las placas se incubaron 1 hora a temperatura ambiente y se leyó la fluorescencia en modo fluorescencia resuelta en tiempo en un aparato contador Wallac/Perkin Elmer Victor2.

Reducción de datos

Para la concentración de cada compuesto, se calculó la relación de la señal de fluorescencia: F665/F615x1000. No se sustrajo el control de fondo (ningún compuesto, DMSO).

- 40 Los valores EC50 (de aquí en adelante indicado como EC50 FXR SRC-1) se calcularon representando gráficamente los datos en el software Graphpad Prism4.

Ensayo de transacción

Este ensayo basado en células se utilizó para identificar compuestos para los que su unión a FXR-LBD induce la transactivación del gen indicador.

5 Las células fueron co-transfectadas temporalmente con un plásmido de expresión en el que un receptor nuclear quimérico que comprende un dominio de unión al ligando de FXR fusionado al dominio de unión al ADN de Gal4 y un plásmido indicador en el que el gen de la luciferasa está bajo el control de un promotor inducible que comprende cinco elementos de respuesta a Gal4.

El tratamiento de las células co-transfectadas con un agonista para el receptor nuclear FXR induce cambios conformacionales al receptor quimérico, aumentando su actividad transcripcional que se refleja mediante un aumento en la expresión del gen indicador (luciferasa) medido utilizando un ensayo de luciferasa.

10 **Materiales**

- El plásmido indicador se construyó colocando ADN complementario que codifica la luciferasa de luciérnagas inmediatamente aguas abajo (downstream) del promotor de timidina quinasa del virus del herpes, y el elemento de respuesta a Gal4 en 5 ocasiones.

15 - El plásmido de expresión se construyó colocando bajo el control de un promotor CMV el dominio de unión del ADN de Gal4 fusionado en un marco con el dominio de unión del ligando de FXR (número de acceso del Genbank NM_005123 base 1086 a 1796).

Métodos

20 Células de 5 clones de CV-1 (fibroblasto de riñón de mono verde africano) se cultivaron en medio DMEM Glutamax que contiene 10% de FBS a 37 °C en atmósfera con CO₂ al 95%: O₂ al 5%. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 20000 células/pocillo y fueron transfectadas con el plásmido quimérico Gal4-FXRLBD y el plásmido indicador de luciferasa. La transfección se realizó utilizando reactivo Lipofectamine (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo y utilizando 5ng de plásmido quimérico Gal4-FXRLBD por 150ng de plásmido indicador de luciferasa en un volumen de 60 µl por pocillo. 4 horas después de la transfección, se reemplazó el medio con 100 µl de medio de cultivo fresco. 24 horas tras la transfección, el tratamiento por compuesto se realizó añadiendo directamente al pocillo 100 µl del compuesto de ensayo diluido en medio de cultivo (DMSO al 2% máximo).

25 Después de la incubación de las células durante 24 horas con compuestos, se extrajo el medio, las células se lavaron una vez con 200 µl de PBS, y se añadió 100 µl de Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega, E2510) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se detectó luminiscencia como una medida de actividad de luciferasa utilizando un Luminoscan (Perkin Elmer).

30 **Reducción de datos**

La activación transcripcional en presencia del compuesto de ensayo se expresó como veces de cambios en la luminiscencia en comparación con las células incubadas en ausencia del compuesto sometido a ensayo (control con DMSO).

35 El valor EC50 (de aquí en adelante indicado como EC50 FXR TA) se calculó representando gráficamente los datos en el software Graphpad Prism4.

Resultados

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tienen actividad en al menos uno de los anteriores ensayos (EC50 SRC-1, EC50 TA), en particular un EC50 en un rango de 10 nM a 10 µM.

Ejemplo	EC50 FXR SRC-1 (µM)	EC50 FXR TA (µM)
165	0,106	n.d.
135	0,015	1,95

40

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- 5 - amida del ácido 5-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(3-Trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(3-Fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - amida del ácido 5-[4-(3-Cloro-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-(4-Bencenosulfonyl-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-benzofuran-5-ilamino)-piperidin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 2-[4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico
- 20 - éster terc-butílico del ácido 4-(4-Cloro-2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-metoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Bromo-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(Adamantan-1-carbonil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- amida del ácido 5-[4-(3,5-Difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-benciloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(3-Trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butilcarbamoil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fenoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Bromo-5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Carboxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-cloro-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - etoxi-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[1-(3-cloro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 5-[4-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-4-cloro-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-metil-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-cloro-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-2-carboxi-benzofuran-5-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 4-Cloro-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 5-[4-(3-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 5-[4-(3-Cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,3-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(2-metil-1 H-benzoimidazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 5-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3,5-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2,3-Dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- éster terc butílico del ácido 4-(2-Carboxi-4-ciano-benzofuran-5-il)-piperazin-1-carboxílico
- 30 - ácido 4-Bromo-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-etoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

ES 2 531 006 T3

- bencilamida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(2-Aliloxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-[ciclopropanocarbonil-(2,4-dicloro-fenil)-amino]-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 4-Bromo-5-{4-[(4-cloro-bencil)-ciclopropanocarbonil-amino]-piperidin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-piperazin-1-il}-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Aliloxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Alil-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 4-Bromo-5-[4-(3-terc-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-(4-naftalen-1-ilmetil-piperazin-1-il)-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- {5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- 25 - {4-Bromo-5-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-piperidin-1-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-(3-Alil-2-hidroxi-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-bromo-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 5-[4-(3,5-Dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Metil-5-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico

- ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-[4-bromo-5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-[5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-[(4-cloro-bencil)-ciclopropilmetil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[1-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
- 10 - (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 15 - ácido 5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- {4-Cloro-5-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 20 - {4-Cloro-5-[4-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,5-Dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- {4-Cloro-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il}-morfolin-4-il-metanona
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 25 - ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-6-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetil]-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- amida del ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 30 - ácido 5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- {5-[4-(2,6-Dicloro-bencil)-[1,4]diazepan-1-il]-4-metil-benzofuran-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

- {4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-benzofuran-2-il]-piperidin-1-il-metanona
- ácido 4-Bromo-5-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[1-(2,3-dicloro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- 5 - éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1Htetrazol-5-il)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-carboxílico
- ácido 5-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Bromo-5-[4-(2,6-dicloro-bencenosulfonilamino)-piperidin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 4-Cloro-5-[4-(2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-benzofuran-2-carboxílico
- ácido 5-[(1S,4S)-5-(2,6-Dicloro-bencenosulfonil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico
- 10 - ácido 5-[4-(2,4-Dicloro-fenilcarbamoil)-piperidin-1-il]-4-metil-benzofuran-2-carboxílico

y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en una mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertri-gliceridemia, dislipidemia, lipodistrofia, colestasis/fibrosis, enfermedad por cálculos de colesterol, enfermedad o condición gastrointestinal, hiperglucemia, diabetes mellitus, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, inflexibilidad metabólica, nefropatía, enfermedades hepáticas, aterosclerosis, cáncer, trastornos inflamatorios, obesidad, osteoporosis, envejecimiento de la piel, trastornos de la
- 20 regulación del crecimiento y la pigmentación del cabello, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.