

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 040**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013 PCT/EP2013/002606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13758748 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2897958**

54 Título: **Derivados de hidropirrolpirrol para uso como inhibidores de ácidos grasos sintasa**

30 Prioridad:

24.09.2012 EP 12006668

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

05.04.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**STAEHLE, WOLFGANG;
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
LEUTHNER, BRIGITTA;
WIENKE, DIRK;
CZAUDERNA, FRANK y
WEGENER, ANSGAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 608 040 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 hidropirrolpirrol para uso como inhibidores de ácidos grasos sintasa

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con novedosos derivados de hidropirrolpirrol que inhiben la actividad de ácidos grasos sintasa de (FASN; también abreviado como FAS), con composiciones farmacéuticas que los comprenden, con procesos para su preparación, y con dichos compuestos para uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 El ácido graso sintasa (FAS) es una enzima crítica para la lipogénesis endógena y juega un papel importante en la modulación de los intermedios clave de metabolismo celular de lípidos y carbohidratos. FAS es altamente expresado en los tejidos con alta actividad metabólica (por ejemplo, el hígado, el tejido adiposo y el cerebro) y hay buenas razones para creer que un inhibidor del FAS causaría efectos metabólicos beneficiosos en los tejidos periféricos. Además, la inhibición del FAS en el hipotálamo puede dar como resultado la ingesta reducida de alimentos. Los inhibidores de FAS irreversibles no específicos cerulenina y C-75 han sido reportados en la literatura por disminuir los niveles cerebrales de neuropéptidos orexigénicos y por disminuir la ingesta de alimentos. FAS también es altamente expresado en sebocitos humanos, células que producen lípidos de las glándulas sebáceas. El acné es el trastorno más común relacionado con la glándula sebácea. La patogénesis del acné implica (sobre) producción de lípidos por la glándula sebácea y se ha informado de que los inhibidores de FAS de mamíferos inhiben la producción de sebo en los sebocitos (US 2005/0053631). El acné no se presenta sin lípidos del sebo. Existe una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento del acné para los agentes que reducen la producción de sebo.

20 Puesto que la síntesis de ácidos grasos en bacterias es esencial para la supervivencia celular, FAS bacteriana (sintasa de tipo II) ha surgido como un objetivo potencial para la terapia antibacteriana. A diferencia de la mayoría de otros procariontes, la actividad de ácidos grasos sintasa en las micobacterias se lleva a cabo mediante una cadena peptídica individual de alto peso molecular (sintasa tipo I) relacionada con FAS de mamífero. FAS tipo I de micobacterias ha sido descrita como un objetivo potencial para el tratamiento de antimicobacterias, por ejemplo, el tratamiento de la tuberculosis. Con un tercio de la población mundial que está infectada por el bacilo de la tuberculosis, y las cepas resistentes a múltiples fármacos de Mycobacterium tuberculosis en desarrollo, existe una alta necesidad médica por nuevas terapias de tuberculosis. (Silvana C. Ngo, et al.: Inhibition of isolated Mycobacterium tuberculosis Fatty Acid Synthase I by Pyrazinamide Analogs; Antimicrobial agents and Chemotherapy 51,7 (2007) 2430-2435).

30 Recientemente, microdominios de las membranas de orgánulos ricos en esfingomielina y colesterol (llamados "balsas lipídicas") han sido considerados para actuar como un andamio para el complejo de replicación del virus de la hepatitis C (HCV) (F. Amemiya, et al.: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 197 (2008) 361 -70). En consecuencia, las alteraciones de la composición y/o la distribución de lípidos de membrana pueden influir en la replicación viral. De hecho, se ha demostrado que los agentes relacionados con el metabolismo de lípidos, como los ácidos grasos poliinsaturados o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) afectan a la replicación del HCV de genotipo 1 (dto). Estos agentes pueden atenuar la replicación del HCV a través de la destrucción de las balsas de lípidos, de acuerdo con sus acciones farmacológicas. Un mecanismo molecular alternativo posiblemente responsable de la inhibición de la replicación del HCV es a través de la alteración de la localización de proteínas del huésped a través de alteraciones en el anclaje lipídico (S. M. Sagan, et al.: The influence of cholesterol and lipid metabolism on host cell structure and hepatitis C virus replication. Biochem. Cell Biol. 84 (2006) 67-79). A diferencia de los ácidos grasos poliinsaturados, la adición de ácidos grasos saturados o ácido oleico a células Sf11 cultivadas promovió la replicación del ARN del HCV (S. B. Kapadia, F. V. Chisari: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. PNAS 102 (2005) 2561 -66). En línea con esto, se ha informado que la expresión de la ácido graso sintasa se incrementó en una línea celular de hepatoma humano después de la infección de HCV ((W. Yang, et al.: Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry. Hepatology 48,5 (2008) 1396- 1403). Adicionalmente, la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos mediante TOFA (un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa) o inhibidores de ácidos grasos sintasa (cerulenina, C75), llevó a disminuir la producción de HCV (dto).

50 El efecto de la actividad de ácidos grasos sintasa (FAS) sobre la replicación viral o infección no parece estar restringida a HCV, sino que también se ha informado para el VIH (D. H. Nguyen, D. D. Taub: Targeting Lipids to Prevent HIV infection. Molecular Interventions 4,6 (2004) 318-320), Poliovirus (R. Guinea, L. Carrasco: Effects of Fatty Acids on Lipid Synthesis and Viral RNA Replication en Poliovirus-Infected Cells. Virology 185 (1991) 473-476), virus de Epstein-

- Barr (Y. Li., et al.: Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein-Barr virus immediate-early protein BRLF1 and is required for lytic viral gene expression. *Journal of Virology* 78,8 (2004) 4197-4206), virus del papiloma humano (L. Louw, et al.: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role- players. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 (S1) (2008) 208-211), virus coxsackie B3 (A. Rassmann, et al.: The human fatty acid synthase: A new therapeutic target for coxsackievirus B3-induced diseases? *Antiviral Research* 76 (2007) 150-158), virus del sarcoma de Rous (H. Goldfine, et al.: Effects of inhibitors of lipid synthesis on the replication of Rous Sarcoma Virus. A specific effect of cerulenin on the processing of major non-glycosylated viral structural proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240), así como citomegalovirus humano (HCMV), y virus de influenza A (J. Munger, et al.: Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy. *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1 179-1 186).
- 5
- 10 En conjunto, existe una creciente evidencia, que la actividad de FAS del huésped juega un papel importante en la infección viral y la replicación viral, lo que sugiere FAS como un objetivo para la terapia antiviral. La expresión de FAS está fuertemente incrementada en muchos tipos de cáncer y existe evidencia de que se requiere la síntesis de ácidos grasos eficiente para la supervivencia de células tumorales. Por lo tanto, la inhibición de FAS se ha sugerido como una nueva dirección para la oncología (Expert Opin. Investig. Drugs 16,1 (2007)1817-1829).
- 15 Los ácidos grasos tienen un papel esencial en una variedad de procesos celulares que incluyen bloques de construcción para las membranas, anclas para las proteínas de membrana de direccionamiento, los precursores en la síntesis de segundos mensajeros de lípidos y como un medio para almacenar energía, , Menendez JS and Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic fenotype en cancer pathogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007). Los ácidos grasos o bien se pueden obtener de la dieta o se pueden sintetizar de novo a partir de precursores de
- 20 carbohidratos. La biosíntesis de este último es catalizada por la FAS homodimérica multifuncional. La FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga mediante el uso de la acetil-CoA como un cebador y Malonil Co-A como donante de 2 carbonos, y NADPH como equivalentes reductores (Wakil SJ, Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase, 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ et al., Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase, *Nature Struct. Mol. Biol.* 12:225-232 (2005), Maier T, et al., Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution, *Science* 311: 1258-1262 (2006).
- 25 DE novo la síntesis de ácidos grasos está activa durante la embriogénesis y en los pulmones del feto donde se usan ácidos grasos para la producción de un surfactante pulmonar. En los adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales adquieren preferencialmente ácidos grasos de la dieta. Por lo tanto, el nivel de novo de lipogenesis y expresión de enzimas lipogenic es baja, Weiss L, et al, Fatty-acid biosynthesis en man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367(9):905-912 (1986). Por el contrario, muchos tumores tienen altas tasas de novo de síntesis de ácidos grasos (Medes G, et al, Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices en Vitro, *Can Res*, 13:27-29, (1953). Ahora se ha demostrado que FAS se sobreexpresa en numerosos tipos de cáncer, incluyendo el de próstata, ovario, colon, pulmón endometrio, vejiga, estómago y riñón Kuhajda FP, Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role en tumor biology, *Nutrition*; 16:202-208 (2000). Esta expresión
- 30 diferencial y la función de FAS en tumores y células normales proporcionan una metodología para la terapia del cáncer con el potencial de una ventana terapéutica sustancial.
- 35 La inhibición mediada de ARN farmacológico y de interferencia pequeña de FAS ha demostrado una inhibición preferencial de la proliferación de células cancerosas. Adicionalmente estos inhibidores de inducir la apoptosis en células cancerosas en vitro y retardan el crecimiento de tumores humanos en modelos de xenoinjerto murino en vivo, Menendez JS and Lupu R, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007). Con base en estos hallazgos, FAS se considera un objetivo potencial importante de la intervención antineoplásica.
- 40 La invención tenía como el objeto de encontrar nuevos compuestos que tuvieran propiedades valiosas, en particular las que se puede utilizar para la preparación de medicamentos
- 45 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras que son bien tolerados.
- La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de la fórmula I que inhiben FASN, con composiciones que comprenden estos compuestos, y con compuestos para uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por FASN.

Los compuestos de la fórmula I, pueden ser adicionalmente utilizadas para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de FASN. Además, son particularmente adecuados para uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad no regulada o perturbada de FASN.

5 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsters; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proveyendo un modelo para el tratamiento de enfermedad humana.

10 La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar mediante ensayos *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que sea suficiente para permitir que los agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas *in vitro* pueden llevarse a cabo utilizando células cultivadas a partir de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se estableció por citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador. La dosis terapéutica es típicamente suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, mientras que la viabilidad del paciente se mantiene. El tratamiento se continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo, una al menos aproximadamente 50% de reducción de la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

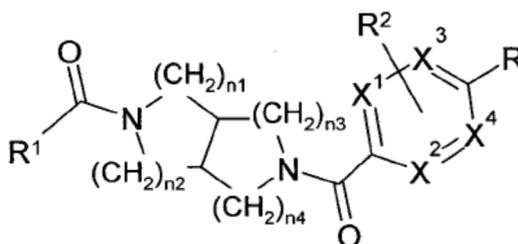
20 Técnica anterior

Derivados de piperidina espirocíclicos se describen en el documento WO 2012/064642 A1 como inhibidores de FAS para el tratamiento de cáncer.

Derivados de ciclopentanocarboxamida se describen en el documento WO 2011/048018 A1 como inhibidores de FAS para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

25 Resumen de la invención

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I



en la que

R¹ denota A o Cyc,

30 R² denota H, F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, A', OA', SA', SO₂Me, COA' o CONA'₂,

R denota Ar o Het,

X¹, X², X³, X⁴ cada uno, independientemente uno de otro, denotan CH o N,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en donde dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un doble enlace y/o uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de N-, O- y/o S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por R⁴

35 Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C, el cual es no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A,

A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H se pueden ser reemplazados por F,

R⁴ denota F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, A', OA', SA', SO₂Me, COA' o CONA'₂,

5 Ar denota fenilo, el cual es no sustituido, o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, N(R³)₂COA, NR³SO₂A, [C(R³)₂]_pSO₂N(R³)₂, S(O)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂ y/o COA,

R³ denota H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

10 Het denota un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, no saturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser no sustituidos o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituidos por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂ CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ S(O)_mA, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal denota F, Cl, Br o I,

n1, n2, n3, n4 denotan 1,

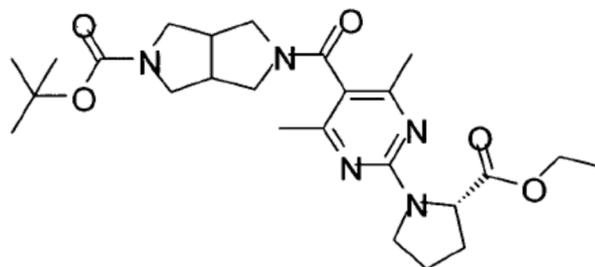
m denota 1, 2 o 3,

15 n denota 0, 1 o 2,

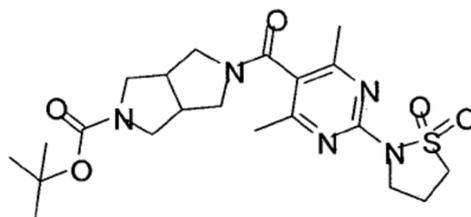
p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que solamente uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ denotan N,

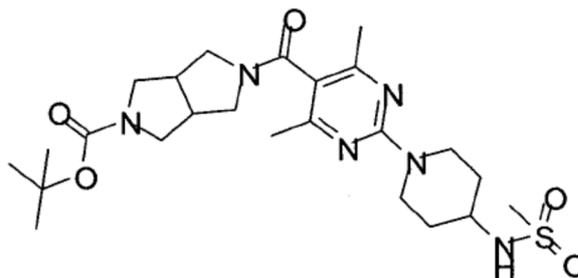
excluyendo los compuestos



20 2-[2-[(2S)-2-etoxicarbonilpirrolidin-1-il]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo,



2-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo,



2-[2-[4-(metanosulfonamido)-1-piperidil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 5 La invención también se relaciona con las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Además, la invención se relaciona con derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Se entiende, que la invención también se relaciona con los solvatos de las sales.

El término derivados farmacéuticamente aceptables se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

La expresión "cantidad efectiva " denota la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que se busca o se desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

Tratamiento mejorado, curación, prevención y erradicación de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o efectos colaterales o también la reducción en el avance de una enfermedad, trastorno o afección.

- 20 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

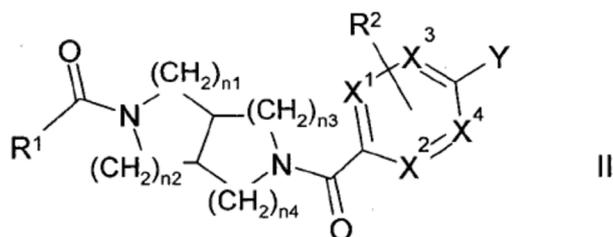
La invención también se relaciona con el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estos son particularmente de manera preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- 25 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno, el compuesto se encuentra en y puede ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

La invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos y con un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizado porque

un compuesto de la fórmula II



II

en la que R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, n₁, n₂, n₃ y n₄ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1, e Y denota Br o I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

5 R-L III

en la que R tiene el significado indicado en la Reivindicación 1,

y L denota un ácido borónico o un grupo éster del ácido borónico, en un acoplamiento de tipo Suzuki,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

10 Más atrás y más adelante, los radicales R¹, R², R, X¹, X², X³, X⁴, n₁, n₂, n₃ n₄ y tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

A denota alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A denota preferiblemente metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2, 2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, adicionalmente preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

15 A muy particularmente de manera preferible denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A denota preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂O o CH₂CH₂OCH₃. Cyc denota ciclopropilo, 20 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A.

R² denota preferiblemente H.

R³ denota preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo, particularmente de manera preferible H o metilo.

n₁, n₂, n₃, n₄ muy particularmente de manera preferible denotan 1.

25 Ar denota preferiblemente o-, m- o p-toluilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonil-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenil, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi] fenilo, adicionalmente de manera preferible 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro, 2-amino-3-cloro, 2-amino-4-cloro, 2-amino-5-cloro o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6- dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-

bromo-6- metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar adicionalmente de manera preferible denota fenilo, que es monosustituido por Hal, A o $[C(R^2)_2]_pCOOR^2$.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het denota , por ejemplo , 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, adicionalmente de manera preferible 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4- triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3-o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7- benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-iso-quinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo. Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o totalmente hidrogenados. Independientemente de sustituciones adicionales, Het puede así también denotar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5- pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro- 1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro- 1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro- 2H-benzo-1,4-oxazinilo, adicionalmente de manera preferible 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluorometilenodioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxifenilo) fenilo o also 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, adicionalmente de manera preferible 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazolilo.

Het denota preferiblemente un heterociclo mono- o bicclico aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o mono- o disustituido por Hal o A.

Het adicionalmente denota preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxano, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo , quinolilo o isoquinolilo, que puede ser no sustituidos o mono- o disustituido por Hal o A. Het muy particularmente denota prefereiblemente benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxano, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo.

Hal denota prefereiblemente F, Cl o Br, pero también, particularmente de manera preferible F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que se presentan más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, esto es, son independientes unos de otros.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

De acuerdo con lo anterior, la invención se relaciona, en particular, con los compuestos de la fórmula I en la que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la hasta Ik, que conforman a la fórmula I y en la que los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que

en la X¹, X³ denotan CH,

X², X⁴ denotan N;

en lb X¹, X², X³, X⁴ denotan CH

en Ic X^1, X^3, X^4 denotan CH,

X^2 denota N;

en Id X^1, X^2, X^3 denotan CH,

X^4 denota N;

5 en Ie X^1, X^2 denotan CH,

X^3, X^4 denotan N;

en If X^3, X^4 denotan CH,

X^1, X^2 denotan N;

en Ig R^2 denota H;

10 en Ih Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y S, que pueden ser no sustituidos o mono o disustituidos por Hal o A;

en Ii Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo, que pueden ser no sustituidos o mono o disustituidos por Hal o A;

15 en Ij Het denota benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo;

en Ik R^1 denota A o Cyc,

R^2 denota H,

20 R denota Het,

X^1, X^2, X^3, X^4 cada uno, independientemente uno de otro, denota CH o N,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

25 Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo, que pueden ser no sustituidos o mono o disustituidos por Hal o A,

Hal denota F, Cl, Br o I,

30 n_1, n_2, n_3, n_4 denotan 1

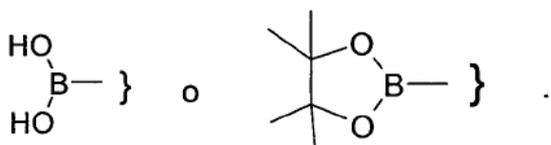
con la condición de que solamente uno o dos de X^1, X^2, X^3, X^4 denotan N, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

35 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación son, además, preparados por métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo en las obras standard, tales como Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida de la fórmula II y III son generalmente conocidos. Si son nuevos, sin embargo, se pueden preparar por métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

- 5 En los compuestos de la fórmula III, L denota preferiblemente



La reacción se lleva a cabo en general bajo condiciones de un acoplamiento de tipo Suzuki.

- 10 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 160°, normalmente entre 20° y 160°, en particular entre aproximadamente 100° y aproximadamente 160°.

- 15 Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilén glicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de los dichos solventes.

- 20 Se da preferencia particular a dioxano.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 25 Los dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en su forma no salina final. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son en su mayor parte preparado por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I están igualmente incluidos. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, se pueden formar sales de adición de ácido mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. DE acuerdo con lo anterior, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentano-propionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacterato (de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato,

malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales de bases de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no está destinado a representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, y sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no está destinado a representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados usando agentes tales como haluros de (C₁-C₄)alquilo, por ejemplo metilo, etilo, cloruro de isopropilo y tert-butilo, bromuro y yoduro; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo de dimetilo, dietilo y sulfato de diamilo; haluros de (C₁₀-C₁₈)alquilo, por ejemplo cloruro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuro y yoduro; y haluros de aril(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Ambos compuestos solubles en agua y en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

Las sales farmacéuticas antes mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no está destinado a representar una restricción.

Se da preferencia particular a clorhidrato, dihidrocloruro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, haciendo la formación de sal de una manera convencional. La base libre puede ser regenerada poniendo la forma salina en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede ser regenerada poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, pero esto no está destinado a representar una restricción.

Con respecto a lo que se ha indicado anteriormente, se puede observar que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende un principio activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el

ingrediente activo en comparación con la forma libre del principio activo o de cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizado antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Se pretende adicionalmente que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas por isótopos de los mismos. Una forma marcada isotópicamente de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que se diferencia de la masa atómica o número de masa del átomo que usualmente se produce de forma natural. Ejemplos de isótopos que son fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, un profármaco, del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contenga uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que sean parte de la presente invención. Un compuesto marcado isotópicamente de la fórmula I se puede utilizar en un número de maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado isotópicamente de la fórmula I en la que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de medicamento y/o de tejidos sustrato. Estos radioisótopos, esto es, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a una preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado isotópicamente. La estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en un aumento en la vida media en vivo o dosificaciones más bajas, las que bajo la mayoría de circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado isotópicamente de la fórmula I usualmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I para el propósito con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la tasa de una reacción química que resulta de intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez es causado por el cambio en las energías de estado basal necesarios para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente da como resultado una disminución de la energía de estado basal para un enlace químico y por lo tanto provoca una reducción de la tasa a la rotura del enlace limitante de la tasa. Si se produce la rotura del enlace en o en la proximidad de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las relaciones de distribución de productos pueden ser alteradas sustancialmente. Para la explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, diferencias de tasas de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de tasa se aplica exitosamente a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto en vivo puede modificarse drásticamente y dando como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras que conserva propiedades deseables in vitro. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomales in vitro de hígado actualmente disponibles proporcionan valiosa información sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. Se obtienen de esta manera mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en términos de incrementos en la vida media en vivo ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de costes reducidos de eliminación, dosis y materiales.

La siguiente está destinado a ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de

hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten la determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la vida media del compuesto original se puede ampliar hasta en un 100% como resultado de intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

- 5 El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede utilizar para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la escisión del enlace oxidativo de carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado se disminuirá en gran medida o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de tasa. Información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno se puede encontrar, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

- 15 La invención adicionalmente se relaciona con medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

- Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, de 0.5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente de manera preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición a tratar, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indica más arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

- Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo mediante método oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con los excipientes o adyuvantes.

- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o alimentos de espuma comestibles; o aceite-en-agua o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un saborizante, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes igualmente.

- Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y llenando cubiertas de gelatina formadas con la misma. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden agregar a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, pueden igualmente ser añadidos con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que la cápsula ha sido tomada.

- Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar igualmente a la mezcla aglomerantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. Aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos de maíz, goma natural y sintética, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes

usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulación o prensado en seco en la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla entera para dar tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglomerante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglomerante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales polímeros y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de tabletas, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se pegue a los moldes de fundición de tabletas. La mezcla lubricada se prensa entonces para dar tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte que fluye libremente y luego presionarlos directamente para dar tabletas sin llevar a cabo la granulación o etapas de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste de una capa de sellado de sehllac, una capa de azúcar o material de polímero y una capa de brillo de cera. Los colorantes pueden añadirse a estos recubrimientos con el fin de que permitan diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de tal manera que una cantidad dada comprenda una cantidad especificada previamente del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Del mismo modo se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral, si se desea, pueden ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tales como, por ejemplo, por recubrimiento o emebimiento de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden suministrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de medicamentos direccionados. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxi-etilaspártamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos por radicales de palmitoilo. Los compuestos pueden adicionalmente estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioroésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como apósitos independientes para contacto prolongado, cercano con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el apósito por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como un ungüento tópico o crema. En el caso de la formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear o bien con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o base de agua en aceite.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas para los ojos, en los que se disuelve el ingrediente activo o se suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia vehículo es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrones, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de ingredientes activos en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos o nieblas de partículas finas, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aspersión.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en una dosis individual o recipientes multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se almacenan en estado de secado por congelación (liofilizado), de tal manera que solamente es necesaria la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para finalidades de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones inyectables y suspensiones preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.
- 30

No hace falta decir que, además de los componentes particularmente mencionados más arriba, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

- 35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y está determinada en última instancia por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, particularmente, típicamente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está usualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual por día o usualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas más arriba.
- 40
- 45

Un tratamiento combinado de este tipo se puede lograr con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención se relaciona adicionalmente con medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un ingrediente adicional activo para medicamentos.

La invención también se relaciona con un conjunto (kit), que consiste de empaques separados de

5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.

10 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, conteniendo cada uno una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos en forma disuelta o liofilizada.

15 "Tratar" como se usa en este documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar, o detener la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

20 El término "cantidad efectiva" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proveer profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad divulgada aquí, tales como enfermedades inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer o condiciones metabólicas.

Uso

25 Los presentes compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir trastornos y/o condiciones cardiovasculares. Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos disminuya la morbilidad cardiovascular y la mortalidad asociadas con la aterosclerosis debido a sus propiedades antidislipídicas así como antiinflamatorias. Las condiciones de la enfermedad cardiovascular incluyen macro-angiopatías de diversos órganos internos que causan infarto de miocardio, falla cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica de las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizador a la insulina de los compuestos de fórmula I también se espera que prevengan o retrasen el desarrollo de diabetes tipo 2 del síndrome metabólico y diabetes del embarazo. Por lo tanto, se espera que retrase el desarrollo de complicaciones a largo plazo asociadas con hiperglicemia crónica en diabetes mellitus, tales como las micro-angiopatías que causan enfermedad renal, daño retinal y enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

35 Además, los presentes compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir trastornos y/o condiciones inflamatorias y/o neurodegenerativas. Ejemplos de tales trastornos o condiciones son el síndrome de ovario poliquístico y estados de enfermedad inflamatoria que incluyen trastornos neurodegenerativos tales como deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para disminuir la producción de sebo en las glándulas sebáceas de la piel después de la aplicación sistémica o tópica. Las enfermedades de las glándulas sebáceas son el acné, la seborrea, sebaceoma y carcinoma sebáceo. La patogénesis del acné involucra (sobre)producción de lípidos por la glándula sebácea y por lo tanto compuesto de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del acné. Además, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles como agentes antimicobacterianos en el tratamiento de infecciones micobacterianas, tales como por ejemplo, tuberculosis. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar condiciones asociadas con la infección viral, como por ejemplo, La hepatitis C, el SIDA, Polio, influenza, verrugas.

45 Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales, tautómeros e estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención

de una enfermedad inducida por FASN o una condición inducida por FASN en un mamífero, en la que para este método se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesite de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede determinarse por la persona experta en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

- 5 La expresión "enfermedades o condiciones inducidas por FASN" se relaciona con condiciones patológicas que dependen de la actividad de FASN. Las enfermedades asociadas con la actividad FASN incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

10 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que juega un papel la inhibición, regulación y/o inhibición de modulación de las FASN.

La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de la fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para la inhibición de FASN.

- 15 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

20 Cánceres representativos en los que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cervix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de origen sanguíneo.

25 Por otra parte, cánceres representativos en los que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen el cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, la enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing sarcoma, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso y de la tiroides.

30 Enfermedades cardiovasculares representativas en los que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias, tales como apoplejía, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o el cerebro.

35 Los compuestos divulgados de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticáncer. Como se usa aquí, el término "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticáncer definido aquí se puede aplicar como una sola terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 40 (i) agentes que dañan el ADN/ antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, cloroambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo
- 45 alcaloides de vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo todos los ácidos trans-retinoicos, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

- 5 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), subreguladores del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5a-reductasa, tales como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo inhibidores de metalo-proteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);
- 10 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia de tirosina quinasa EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinil-fenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 15 (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta3$ y angiostatina);
- 20 (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 25 (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un anti-Ras antisentido;
- 30 (viii) metodologías de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, metodologías para la sustitución de genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia profármaco de enzima dirigida a genes) metodologías, tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y metodologías para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 35 (ix) metodologías de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, metodologías ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, metodologías para disminuir la anergia de células T, metodologías que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y metodologías utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

Los medicamentos de la Tabla 1 a continuación son preferiblemente, pero no exclusivamente, combinados con los compuestos de la fórmula I.

| Tabla 1. | | |
|---------------------|-------------------|-------------------------|
| Agentes alquilantes | Ciclofosfamida | Lomustina |
| | Busulfan | Procarbazina |
| | Ifosfamida | Altretamina |
| | Melfalan | Fosfato de estramustina |
| | Hexametilmelamina | Mecloroetamina |

ES 2 608 040 T3

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | Tiotepa cloroambucilo Dacarbazina Carmustina | Estreptozocina Temozolomida Semustina |
| Agentes de platino | Cisplatino Oxaliplatino Spiroplatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino | Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access) |
| Antimetabolitos | Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracil Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabins 2-fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato | Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilicitidina (Taiho) |
| Inhibidores de topoisomerasa | Amsacrina Epirubicina Etoposide Teniposide o mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10- | Rubitecan (SuperGen) Mesilato de Exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) |
| | hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) | TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) |

ES 2 608 040 T3

| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| Antibióticos antitumorales | Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicin (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantron (Novantron) | Amonafide Azonafide Antrapirazoli Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxan) ácido Bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) |
| Agentes antimetabólicos | Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10(NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881 ^a (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) | SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 Bayer A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) |
| | BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga) | BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE) |
| Inhibidores de la aromataasa | Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan | Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi) |
| Inhibidores de timidilato sintasa | Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) | Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys) |

ES 2 608 040 T3

| | | |
|---|---|---|
| | | |
| Antagonistas del ADN | Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis) | Mafosfamida (Baxter International) Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) 06-bencilguanina (Paligent) |
| | | |
| Inhibidores de farnesil transferasa | Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer) | Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol de Perililo (DOR BioPharma) |
| | | |
| Inhibidores de la bomba | CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG) | Zosuquidar trihidrocloruro (Eli Lilly) Dicitrato de Biricodar (Vertex) |
| | | |
| Inhibidores de histona acetiltransferasa | Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG) | Butirato de pivaloioximetilo (Titan) Depsipeptido (Fujisawa) |
| | | |
| Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de la ribonucleótido reductasa | Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Bio-tech) maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion) | CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health) |
| | | |
| agonista/antagonistas de TNF-alfa | Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene) | Revimid (Celgene) |
| Antagonistas de receptor de Endotelina-A | Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca) | YM-598 (Yamanouchi) |
| | | |
| Agomistas del receptor de ácido retinoico | Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand) | Alitretinoin (Ligand) |
| | | |

ES 2 608 040 T3

| | | |
|--|---|---|
| <p>Inmunomoduladores</p> | <p>Interferon Oncofago (Antigenics) GMK (Progenies) vacuna de Adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (Gem-Vax)</p> | <p>Terapia de Dexosoma (Ano-sys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna anticáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)</p> |
| <p>Agentes hormonalas y antihormonales</p> | <p>Estrógenos Estrógenos Conjugados Etiniloestradiol clotrianisen Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona</p> | <p>Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxioestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)</p> |
| <p>Agentes fotodinámicos</p> | <p>Talaporfin (Light Sciences)</p> | <p>Bacteriofeoforbida de Pd</p> |

ES 2 608 040 T3

| | | |
|---|---|---|
| | Teralux (Theratechnologies) | (Yeda) |
| | | Texafirina de lutecio |
| | Motexafin-Gadolinio | (Pharmacyclics) |
| | (Pharmacyclics) | Hipericina |
| Tirosina quinasa Imatinib (Novartis) Kahalide F (PharmaMar) | | |
| Inhibidores | Leflunomida (Sugen/Pharmacia) | CEP-701 (Cephalon) |
| | | CEP-751 (Cephalon) |
| | ZDI839 (AstraZeneca) | MLN518 (Millenium) |
| | Erlotinib (Oncogene Science) | PKC412 (Novartis) |
| | | Fenoxodiol O |
| | Canertjnib (Pfizer) | Trastuzumab (Genentech) |
| | Escualamina (Genaera) | C225 (ImClone) |
| | SU5416 (Pharmacia) | rhu-Mab (Genentech) |
| | SU6668 (Pharmacia) | MDX-H210 (Medarex) |
| | ZD4190 (AstraZeneca) | 2C4 (Genentech) |
| | ZD6474 (AstraZeneca) | MDX-447 (Medarex) |
| | Vatalanib (Novartis) | ABX-EGF (Abgenix) |
| | PKI166 (Novartis) GW2016 | IMC-1C11 (ImClone) |
| | (GlaxoSmithKline) | |
| | EKB-509 (Wyeth) | |
| | EKB-569 (Wyeth) | |
| Agentes diversos | SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo) | BCX-1777 (Inhibidor de PNP, BioCryst) |
| | Tocladesine (cyclic AMP agonist, Ribapharm) | Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) |
| | Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) | Galarubicin (inhibidor de la sintesis de ARN, Dong-A) |
| | CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) | Tirapazamina (agente reductor, SRI International) |

ES 2 608 040 T3

| | | |
|--|---|--|
| | <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT inmunogen (inhibidor de gastrin, Aphton)</p> <p>Efaproxiral (oxlgenaDor, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor deheparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifen (antagomista de la histamina, YM BioSciences)</p> | <p>N-Acetilcisteina (agente redactor, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofen (inhibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de AND, TransMolecular)</p> <p>Eflornitin (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> |
| | <p>Histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)</p> <p>Tiazofurin (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> | <p>Ácido minodróxico (inhibidor de de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidin (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)</p> |
| | <p>CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)</p> | <p>Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (enjuague bucal triclosan, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco de la uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente sarcoma, Signature BioScience)</p> |
| | | |

| | | |
|--|---|--|
| | PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) | TransMID-107™ (immunotoxina, KS Biomedix) |
| | Bortezomib (inhibidor del proteasoma, Millennium) | PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon) |
| | SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) | Doranidazol (promotor de la apoptosis, Pola) |
| | TLK-286 (inhibidor de glutatión-S transferasa, Telik) | CHS-828 (agente citotóxico, Leo) |
| | PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) | Ácido trans-retínico (diferenciador, NIH) |
| | Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) | MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA) |
| | Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) | Apomina (promotor de la apoptosis, ILEX Oncology) |
| | CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife) | Urocidin (promotor de la apoptosis, Bioniche) |
| | SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix) | Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche) |
| | Ceflatonin (promotor de la apoptosis, ChemGenex) | Brostallicin (promotor de la apoptosis, Pharmacia) |

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

- 5 aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetros), mmol (milimoles), mM (milimolar), p.f. (Punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitro), L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c- hex (ciclohexano), DCC (carbodiimida de dicitclohexili), DCM (diclorometano), DIC (carbodiimida de diisopropilo), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspiración), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno)-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil tert-butyl-éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Abreviaturas:

GST = glutatión-S-transferasa

FRET = transferencia de energía por resonancia en fluorescencia (FRET)

HTRF® = (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

HEPES = regulador de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico

TDT = Ditiotreitól

5 BSA = albúmina de suero bovino

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

Pruebas de actividad bioquímica del ácido graso sintasa humana FASN

10 El ácido graso sintasa FASN es una enzima multifuncional con siete actividades catalíticas que sintetizan de ese modo ácidos grasos de cadena larga especialmente palmitoil-CoA en presencia de co-factor NADPH a partir de los sustratos acetil-CoA y malonil-CoA. La síntesis reductora se realiza mediante la oxidación de NADPH a NADP. Puesto que NADPH tiene un alto rendimiento cuántico de la intensidad de fluorescencia en comparación con NADP con excitación a 340 nm y emisión a 460 nm, la reacción se puede monitorizar a través de la disminución de la intensidad de fluorescencia. La prueba de actividad bioquímica de FASN se realizó como formato de ensayo de intensidad de fluorescencia cinética en dos puntos de tiempo en 384 pozos en placas de microtitulación negras de 384 pozos que enlazan medios de bajo volumen medios de bajo volumen Greiner en un volumen total de ensayo de 8 µl y se utilizó para la pantalla de alto rendimiento. En cada pozo se dispensaron 3 µl 40 nM de ácido graso sintasa de longitud completa recombinante humana (producidas internamente en células SF9) en el siguiente regulador de ensayo: regulador de fosfato de potasio 50 mM pH 7.0, 0.005% (p/v) de BSA, glutatión 2 mM, 0.02% de Tween-20. Luego se añadieron 2 µl de NADPH 200 µM en regulador de ensayo, seguido por la adición de los compuestos de prueba en 10 concentraciones de dilución empezando con 30 µM (concentración final) para obtener un contenido final de DMSO de 1% (v/v). La mezcla se incubó durante al menos 15 min a temperatura ambiente. Después de la preincubación, la reacción enzimática se inició mediante la adición de 2 µl de solución de sustrato (acetil-CoA 80 µM, malonil-CoA 240 µM). Se realizó una primera medición de la intensidad de fluorescencia (un punto de tiempo) con un lector multimodo

15 Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a longitud de onda de excitación de 340 nm (modo de lámpara) y longitud de onda de emisión de 460 nm. La reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de esta intensidad de la fluorescencia se midió de nuevo en el Envision utilizando los mismos parámetros como se describe anteriormente (segunda medición de puntos de tiempo). Los datos se analizaron restando el primer valor de medición del punto de tiempo desde el segundo valor de medición de punto de tiempo (después de la reacción enzimática). Se determinaron las diferencias de las señales de emisión. Estas reflejan directamente la tasa de conversión de NADPH. El valor total utilizada fue la reacción libre de inhibidor. Un valor cero farmacológico se utilizó como GSK837149A (Sigma-Aldrich) en una concentración final de 5-10 µM. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinaron utilizando ya sea el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

20

25

30

35 Más atrás y más adelante, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, "manipulación convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílica gel y/o por cristalización. Valores de R_f en sílica gel; eluyente: acetato de etilo/metanol 9: 1.

Condiciones A de HPLC/MS

40 columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 1.8 min

tasa de flujo: 2.0 ml/min

eluyente A: agua + 0.05 % de ácido fórmico

eluyente B: acetonitrilo + 0.04 % de ácido fórmico

longitud de onda: 220 nm

Espectroscopia de masas: modo positivo

Condiciones B de HPLC/MS

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

5 gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 3.5 min

tasa de flujo: 2.0 ml/min

eluyente A: agua + 0.05 % de ácido fórmico

eluyente B: acetonitrilo + 0.04 % de ácido fórmico

longitud de onda: 220 nm

10 Espectroscopia de masas: modo positivo

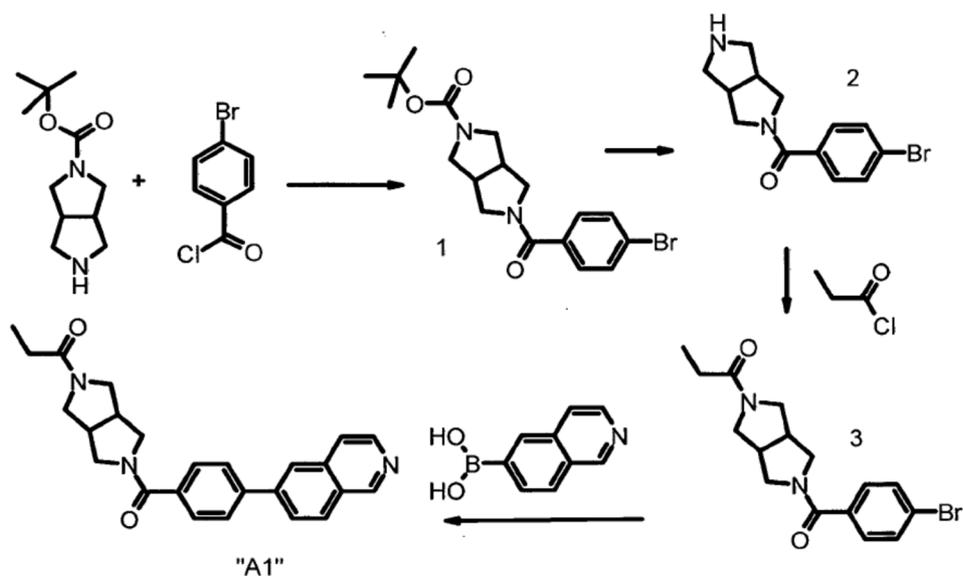
¹H RMN se registró en Bruker DPX-300, DRX-400 o espectrómetro AVII-400, utilizando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm con respecto a la señal de solvente residual (δ = 2.49 ppm para ¹H RMN en DMSO-_{d6}). Los datos de ¹H RMN se informan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (amplio).

15 La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de molde individual EmrysTM Optimizador de Personal Chemistry.

Ejemplo 1

Síntesis de 1-[5-(4-isoquinolin-6-il-benzoil) hexahidro-pirroló [3,4-c] pirrol-2-il] propan-1-ona ("A1")

20



25 1.1 Se disuelve hexahidropirroló [3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (0.65 g, 3.06 mmol) en 20 ml de DCM. Se añade N-etildiisopropilamina para síntesis (1.56 ml; 9.19 mmol) y la mezcla se enfría hasta 0°C. Ahora se disuelve cloruro de 4-bromobenzoilo para la síntesis (0.74 g, 3.37 mmol) en 10 ml de DCM y se añade gota a gota a la reacción, seguido por agitación a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se extrae con 50 ml de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y luego se reduce hasta sequedad bajo vacío para producir 1.10 g (90.9%) de

tert-butil éster de ácido 5-(4-bromo-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico 1 como un aceite de color naranja leve.

5 1.2 Se disuelve tert-butil éter de ácido 5-(4-Bromo-benzoil)hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1.1 g; 2.78 mmol) en 15 ml de HCl/isopropanol (5-6N) y luego se agita a TA durante 2 hrs. La mezcla de reacción se reduce hasta sequedad bajo vacío para producir 0.90 g (97.5%) (4-bromo-fenil)-(hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona 2.

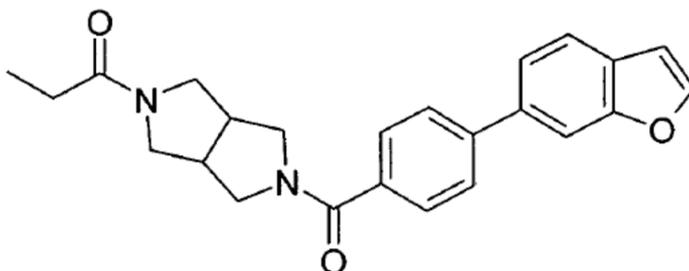
10 1.3 Se disuelve clorhidrato de (4-Bromo-fenil)-(hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona (300 mg; 0.9 mmol) en 5 ml de DCM, se añade N-etildisopropilamina para la síntesis (0.46 ml; 2,7_mmo) y luego se enfría hasta 0°C. Se añade gota a gota cloruro de propionilo para la síntesis (0.095 ml; 1.09 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se separa entre DCM y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y luego se reduce hasta sequedad bajo vacío para producir 316 mg, (99.5%) de 1-[5-(4-bromo-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona 3 como un aceite de color marrón.

15 1.4 Se disuelven 1-[5-(4-Bromo-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona (100 mg; 0.285 mmol) y ácido 6-isoquinolin-ilborónico (55.2 mg; 0.31 mmol) en 1,4-dioxano seco (max 0.005% H₂O.), SeccoSolv® (5.0 ml; 0.058 mol) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos. Se añaden carbonato de sodio anhidro (90.6 mg, 0.86 mmol) y dicloruro de bis(trisciclohexil-fosfina)-paladio (II), 99% (6.4 mg, 8.7 µM) y la mezcla de reacción se calienta hasta 150°C durante 90 minutos bajo microondas. La mezcla se extrae con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ se filtra y se evapora en vacío. El producto se purifica en HPLC prep. para dar 56 mg (49%) de 1-[5-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona ("A1") como un sólido de color blanco;

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d1) δ [ppm] 9.96 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 3H), 8.57 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1,2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.21 (m, 8H), 3,12 - 2,87 (m, 2H), 2.39 - 2,20 (m, 2H), 1.10 - 0,99 (m, 3H).

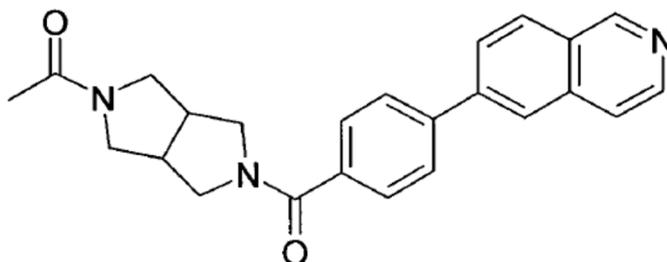
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga

1-[5-(4-benzofuran-6-il-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona ("A2")



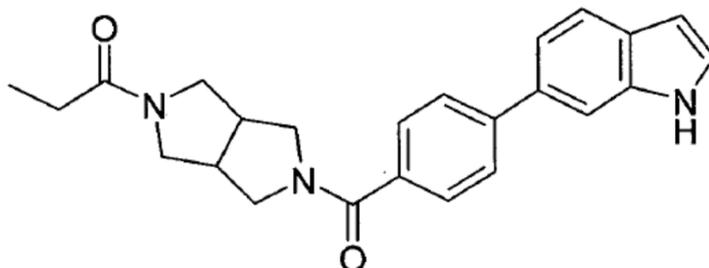
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d1) δ [ppm] 7.98 - 7,94 (m, 2H), 7.79 - 7,74 (m, 2H), 7.70 - 7,62 (m, 4H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 3.91 - 3.20 (m, 8H), 3.11 - 2.84 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 3H);

1-[5-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-etanona ("A3")



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , TFA-d1) δ [ppm] 9.96 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 3H), 8.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 8.43 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.92 - 3.22 (m, 8H), 3.14 - 2.87 (m, 2H), 2.02 (d, $J = 13.3$ Hz, 3H);

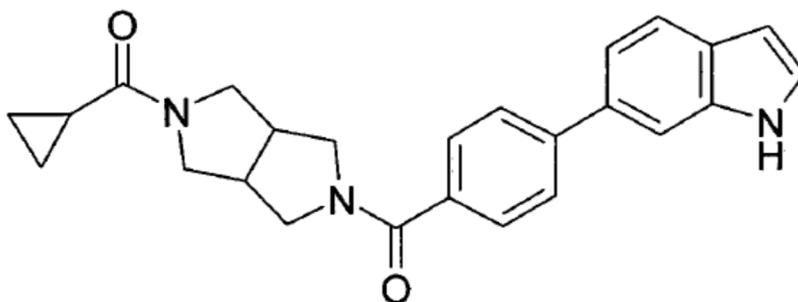
1-{5-[4-(1H-indol-6-il)-benzoil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona ("A4")



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 ,) δ [ppm] 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1 H), 6.47 - 6.44 (m, 1 H), 3.82 - 3.08 (m, 8H) 3.05 - 2.78 (m, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 3H);

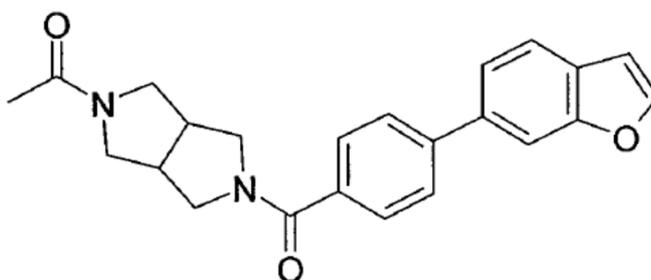
(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-metanona ("A5")



10

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 ,) δ [ppm] 11.19 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1 H), 6.48 - 6.43 (m, 1 H), 3.92 - 3.12 (m, 8H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 1 H), 0.81 - 0.66 (m, 4H);

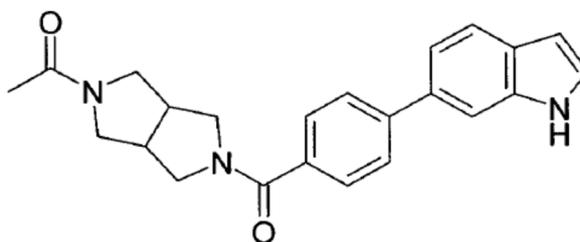
1-[5-(4-benzofuran-6-il-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-etanona ("A6")



15

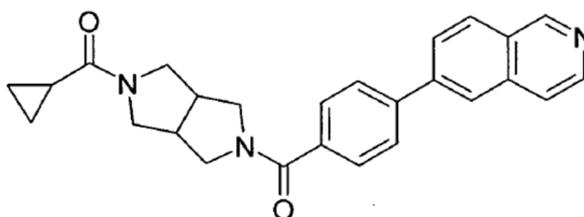
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 ,) δ [ppm] 7.97 (s, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 4H), 7.02 - 6.97 (m, 1 H), 3.90 - 3.20 (m, 8H), 3.13 - 2.86 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 3H);

1-{5-[4-(1H-indol-6-il)-benzoil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-etanona ("A7")



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , TFA-d1) δ [ppm] 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.43 - 7.38 (m, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1 H), 6.49 - 6.42 (m, 1 H), 3.82 - 3.10 (m 8H), 2.93 (d, $J = 40.2$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H);

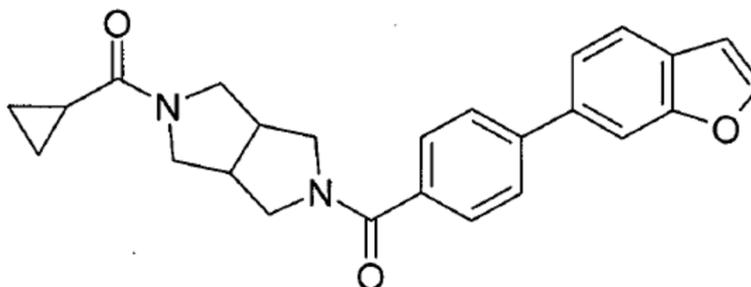
(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-(4-isoquinolin-6-il-fenil)-metanona ("A8")



5

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 ,) δ [ppm] 8.75 - 8.64 (m, 3H), 8.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.11 - 3.63 (m, 4H), 3.65 - 3.18 (m, 5H), 3.02 (dd, $J = 63.6, 19.4$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 27.8$ Hz, 1 H), 0.90 - 0.65 (m, 4H);

(4-benzofuran-6-il-fenil)-(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona ("A9")



10

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 ,) δ [ppm] 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.02 (dd, $J = 2.1, 0.8$ Hz, 1 H), 3.98 - 3.58 (m, 4H), 3.55 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1 H), 3.11 - 2.79 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1 H), 0.80 - 0.65 (m, 4H).

Datos farmacológicos

15

Tabla 2 Inhibición de FASN de algunos compuestos representativos de la fórmula I

| Compuesto No. | IC ₅₀ de FASN (ensayo enzimático) | |
|---------------|--|--|
| "A1" | A | |
| "A2" | B | |
| "A3" | B | |
| "A4" | B | |
| "A5" | B | |

| | | |
|--|---|--|
| "A6" | C | |
| "A7" | B | |
| "A8" | B | |
| "A9" | | |
| IC ₅₀ : < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C | | |

Los compuestos que se muestran en la Tabla 2 son particularmente compuestos preferidos de acuerdo con la invención.

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

5 **Ejemplo A:** viales para inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2 N, esterilizada por filtración, se transfiere en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

10 **Ejemplo B:** Supositorios

Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9.38 g de NaH₂PO₄ • 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ • 12 H₂O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I se mezclan con 99.5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

20 **Ejemplo E:** Tabletas

Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se presiona de una manera convencional para dar tabletas de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

25 Las tabletas se prensan de forma análoga al ejemplo E y, subsecuentemente recubiertos de una manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

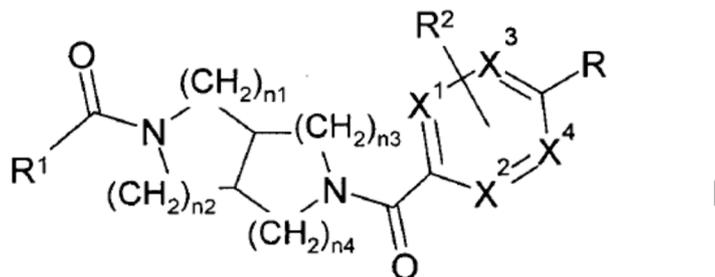
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

30 **Ejemplo H:** Ampollas

Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de manera estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la formula I



en la que

5 R¹ denota A o Cyc,

R² denota H, F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, A', OA', SA', SO₂Me, COA' o CONA'₂,

R denota Ar o Het,

X¹, X², X³, X⁴ cada uno, independientemente uno de otro, denota CH o N,

10 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un enlace doble y/o uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de N-, O- y/o S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por R⁴,

Cyc significa cicloalquilo con 3 - 7 átomos de C, que está no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A,

A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

15 R⁴ denota F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, A', OA', SA', SO₂Me, COA' o CONA'₂,

Ar denota fenilo, que es no sustituido, o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, N(R³)₂COA, NR³SO₂A, [C(R³)₂]_pSO₂N(R³)₂, S(O)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂ y/o COA,

R³ denota H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

20 Het denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser no sustituidos o mono-, di-, tri-, tetra- y pentasustituidos por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal denota F, Cl, Br o I,

25 n₁, n₂, n₃, n₄ denotan 1,

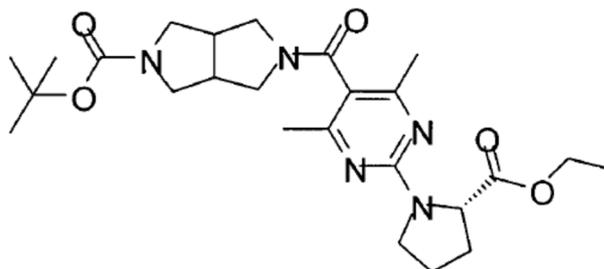
m denota 1, 2 o 3,

n denota 0, 1 o 2,

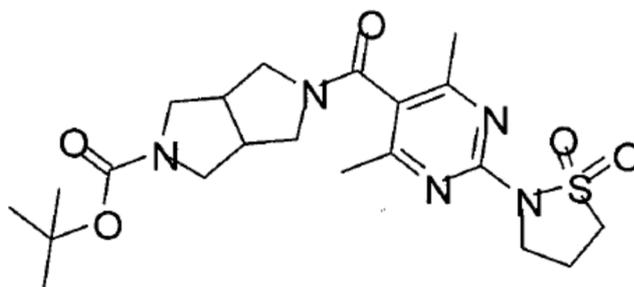
p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que solamente uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ denotan N,

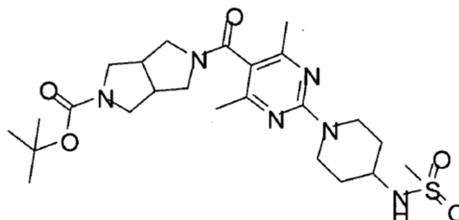
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, excluyendo los compuestos



- 5 2-[2-[(2S)-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilate de tert-butilo,



10 2-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-yl)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilate de tert-butilo,



- 10 2-[2-[4-(metanosulfonamido)-1-piperidil]-4,6-dimetil-pirimidine-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

R² denota H,

- 15 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que

Het denota un heterociclo mono o bicíclico aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser no sustituidos o mono- o disustituidos por Hal o A,

- 20 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

4. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que

Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo, que pueden ser no sustituidos o mono- o disustituidos por Hal o A,

- 5 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

5. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que

Het denota benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo,

- 10 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

6. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, en los que

R¹ denota A o Cyc,

R² representa H,

- 15 R representa Het,

X¹, X², X³, X⁴, cada uno independientemente uno de otro, denotan CH o N,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

- 20 Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo o isoquinolilo, que pueden ser no sustituidos o mono- o disustituidos por Hal o A,

Hal denota F, Cl, Br o I,

- 25 n₁, n₂, n₃, n₄ denotan 1,

con la condición de que solamente uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ denota N, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

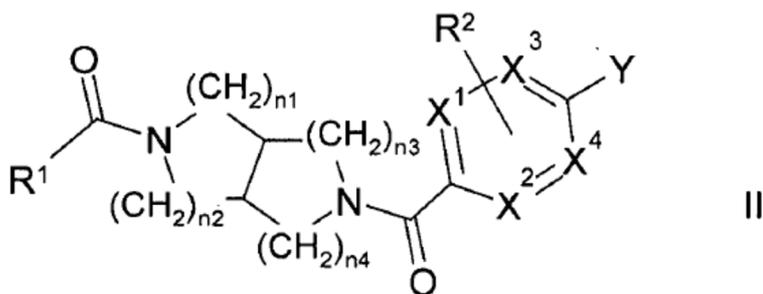
7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

| No. | Nombre |
|------|---|
| "A1" | 1-[5-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona |
| "A2" | 1-[5-(4-benzofuran-6-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona |
| "A3" | 1-[5-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-etanona |
| "A4" | 1-[5-[4-(1H-indol-6-il)-benzoil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propan-1-ona |
| "A5" | (5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-[4-(1 H-indol-6-il)-fenil]-metanona |
| "A6" | 1-[5-(4-benzofuran-6-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-etanona |
| "A7" | 1-[5-[4-(1H-indol-6-il)-benzoil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-etanona |
| "A8" | (5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(4-isoquinolin-6-il-fenil)-metanona |
| "A9" | (4-benzofuran-6-il-fenil)-(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona |

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

8. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

5 un compuesto de la fórmula II



en la que R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, n₁, n₂, n₃ y n₄ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, e

Y denota Br o I,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

10 R-L III

en la que R Tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y L denota un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, en un acoplamiento de tipo Suzuki, y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

9. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6 para el uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionados del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de origen sanguíneo.

12. Medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un ingrediente adicional activo para medicamentos.

13. Conjunto (kit), que consiste de empaques separados de

30 (a) Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.