

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 355**

51 Int. Cl.:

C07C 255/57	(2006.01)	C07C 317/44	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 413/02	(2006.01)
C07D 215/14	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	A61K 31/166	(2006.01)
C07D 233/64	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07C 311/16	(2006.01)		
C07D 235/08	(2006.01)		
C07D 235/18	(2006.01)		
C07D 237/14	(2006.01)		
C07D 239/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2013 PCT/EP2013/003128**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14075754**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2013 E 13779143 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2920146**

54 Título: **Derivados de 3-aminociclopentanocarboxamida.**

30 Prioridad:

16.11.2012 EP 12007759

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

10.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
STAEHLE, WOLFGANG;
LEUTHNER, BRIGITTA y
CZODROWSKI, PAUL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 608 355 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 3-aminociclopentanocarboxamida

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de 3-aminociclopentanocarboxamida novedosos que inhiben la actividad de ácido graso sintasa (FASN; también abreviado como FAS), a composiciones farmacéuticas que las comprenden, a procedimientos para su preparación, y a su uso en la 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 productos intermedios claves en el metabolismo celular de hidratos de carbono y de lípidos. FAS se expresa altamente en los tejidos con alta actividad metabólica (por ejemplo, hígado, tejido adiposo y cerebro) y existen buenos motivos para creer que un inhibidor de FAS produciría efectos metabólicos beneficiosos en tejidos periféricos. Además, la inhibición de FAS en el hipotálamo puede dar como resultado una ingesta de alimentos reducida. Los inhibidores FAS irreversibles no específicos, cerulenina y C-75, se han notificado en la bibliografía para disminuir los niveles cerebrales de neuropéptidos orexígenos y para disminuir la ingesta de alimentos.

15 FAS también se expresa altamente en sebocitos humanos, el lípido que produce las células de las glándulas sebáceas. El acné es el trastorno más común que implica a la glándula sebácea. La patogénesis del acné implica (sobre)producción de lípidos por la glándula sebácea y se ha notificado que los inhibidores de FAS de mamíferos inhiben la producción de sebo en sebocitos (documento US 2005/0053631). El acné no puede producirse sin lípidos sebáceos. Hay una necesidad médica insatisfecha en el tratamiento del acné para los agentes que reducen
20 producción sebácea.

Puesto que, la síntesis de ácidos grasos en bacterias es esencial para la supervivencia celular, FAS bacteriana (sintasa de tipo II) ha surgido como una diana potencial para la terapia antibacteriana. A diferencia de muchos otros procariontas, la actividad de ácido graso sintasa en micobacterias se lleva a cabo por una cadena peptídica (sintasa de tipo I) multifuncional, de alto peso molecular sencilla relacionada con FAS de mamíferos. FAS de tipo I
25 micobacteriana se ha descrito como una diana potencial para la terapia antimicobacteriana, por ejemplo el tratamiento de tuberculosis. Con un tercio de la población mundial infectada con el bacilo de la tuberculosis, y el desarrollo de cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, hay una necesidad médica alta para terapias de tuberculosis novedosas. (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, se ha considerado que los microdominios de las membranas de orgánulos ricos en esfingomielina y colesterol (denominados "balsas lipídicas") actúan como soporte para el complejo de replicación del virus de la hepatitis C (VHC) (F. Amemiya, *et al.*: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 197 (2008) 361 -70) Por consiguiente, las alteraciones de composición y/o distribución de lípidos de membrana pueden influir en replicación viral. De hecho, se ha mostrado que agentes relacionados con
35 metabolismo de lípidos como ácidos grasos poliinsaturados o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) afectan a la replicación de VHC (dto) de genotipo 1. Estos agentes pueden atenuar la replicación de VHC a través de la destrucción de balsas lipídicas, según acciones farmacológicas. Un mecanismo molecular alternativo posiblemente responsable de la inhibición de la replicación de VHC es mediante la alteración de la localización de proteínas huésped a través de alteraciones en anclaje de lípidos (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 Sfll cultivadas fomentó la replicación de ARN de VHC (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 notificado que se aumentó la expresión de ácido graso sintasa en una línea celular de hepatoma humano sobre
40 infección de VHC (W. Yang, *et al.*: Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infección and regulates hepatitis C virus entry. *Hepatology* 48,5 (2008) 1396-1403). Además, la inhibición de biosíntesis de ácidos grasos mediante TOFA (un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa) o inhibidores de ácido graso sintasa (cerulenina, C75), tienden a disminuir la producción (dto) de VHC.

45 El efecto de la actividad de ácido graso sintasa (FAS) sobre la replicación viral o infección parece no estar restringido a VHC, sino que también se ha notificado para 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 in Poliovirus-Infected Cells. *Virology* 185 (1991) 473-476), Epstein-Barr virus (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), human papilloma virus (L. Louw, *et al.*: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role- players. *Asia Pac J*
55

5 Clin Nutr 17 (S1) (2008) 208-211), coxsackievirus 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), Rous sarcoma virus (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), as well as human cytomegalovirus (HCMV), and influenza A virus (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).

10 En su conjunto, hay una evidencia creciente de que la actividad de FAS del huésped juega un papel importante en la infección viral y la replicación viral, lo que sugiere FAS como una diana para terapia antiviral. La expresión de FAS se aumenta claramente en muchos cánceres y hay evidencia de que se requiere una síntesis de ácidos grasos eficiente para la supervivencia de las células tumorales. Por tanto, se ha sugerido la inhibición de FAS 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 procedimientos celulares que incluyen construcción de bloques para membranas, anclajes para proteínas de membrana que se seleccionan como diana, precursores en la síntesis de segundos mensajeros de lípidos y como medio para almacenar energía, Menendez JS y Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis, Nature Reviews Cancer, 7: 763-777 (2007). Los ácidos grasos o bien pueden obtenerse a partir de la dieta o bien pueden sintetizarse de novo a partir de precursores de hidratos de carbono. La biosíntesis de éstos últimos se cataliza mediante las FAS homodiméricas multifuncionales. FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga usando acetil-CoA como cebador y Malonyl Co-A como donante de 2 carbonos, y NADPH como equivalentes de reducción (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 La síntesis de novo de ácidos grasos es activa durante la embriogénesis y en los pulmones del feto donde los ácidos grasos se usan para la producción de surfactante pulmonar. En adultos, la mayoría de los tejidos normales humanos obtienen ácidos grasos preferentemente de la dieta. Por tanto, el nivel de lipogénesis de novo y la expresión de enzimas lipogénicas es bajo, Weiss L, *et al.*, Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. Biological Chemistry Hoppe-Seiler 367(9):905-912 (1986). Por el contrario, muchos tumores tienen altas velocidades de síntesis de novo de ácidos grasos Medes G, *et al.*, Metabolism de Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices *in vitro*, Can Res, 13:27-29, (1953). Se ha mostrado ahora que FAS puede sobreexpresarse en numerosos tipos de cáncer que incluye de próstata, ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón. Kuhajda FP, Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology, Nutrition; 16:202-208 (2000). Esta función y expresión diferencial de FAS en tumores y células normales proporciona un enfoque para la terapia
35 contra el cáncer con el potencial de una ventana terapéutica notable.

40 La inhibición de FAS mediada por ARN de interferencia pequeña y farmacológico ha demostrado una inhibición preferente de la proliferación de células cancerosas. Además, estos inhibidores inducen la apoptosis en células cancerosas *in vitro* y retardan el crecimiento en tumores humanos en modelos *in vivo* de xenoinjerto murino, Menendez JS y Lupu R, Nature Reviews Cancer, 7: 763-777 (2007). Basado en estos hallazgos, FAS se considera una diana potencial principal de intervención antineoplásica.

La invención tenía el objeto de encontrar compuestos novedosos que tienen propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

45 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben, FASN, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a procedimientos para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por FASN.

50 Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de FASN. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad de FASN no regulada o alterada.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

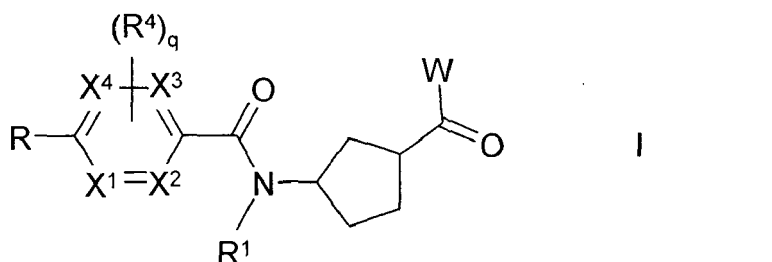
La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Técnica anterior

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

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

- R indica Ar, Het, -C≡C-Ar o -C≡C-Het,
- W indica NR²R^{2'} o Het¹,
- R¹ indica A, [C(R³)₂]_nAr¹ o [C(R³)₂]_nCyc,
- R², R^{2'} cada uno, independientemente entre sí, indican H, A o [C(R³)₂]_nCyc,
- R⁴ indica H, F, Cl, a, OH, CN, NO₂, A', OA', SA', SO₂Me, COA', CONH₂, CONHA' o CONA'₂,
- X¹, X², X³, X⁴ cada uno, independientemente entre sí, indican CH o N,
- A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un doble enlace y/o uno o dos grupos no adyacentes de CH- y/o CH₂, pueden reemplazarse con N-, O- y/o S-átomos y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse con R⁵,
- Cyc indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C, estando no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A,
- A' indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse con F,
- R⁵ indica F, Cl u OH,
- Ar indica fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, O[C(R³)₂]_nHet¹, Ar¹, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, 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,

ES 2 608 355 T3

- Ar¹ indica fenilo o naftilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, 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 indica H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C,
- 5 Het indica un heterociclo mono- o bicíclico saturado, no saturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_nOA³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, COHet¹, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),
- 10 Het¹ indica un heterociclo mono- o bicíclico saturado, no saturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con 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)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),
- 15 Hal indica F, Cl, Br o I,
- m indica 1, 2 ó 3,
- n indica 0, 1 ó 2,
- p indica 0, 1, 2, 3 ó 4,
- q indica 0, 1, 2 ó 3,

20 con la condición de que solo uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ indican N,

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

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

25 Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. Se entiende, que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivado farmacéuticamente aceptable se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la
30 invención y también los denominados compuestos de profármaco.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los
35 ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfato biohidrolizable. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente mediante esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente pueden
40 prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por
45 ejemplo, un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, afección, trastorno o efectos secundarios

o también la reducción en la progresión de una enfermedad, estado o trastorno.

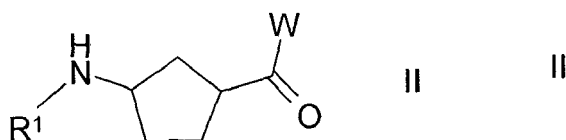
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

- 5 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferible son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

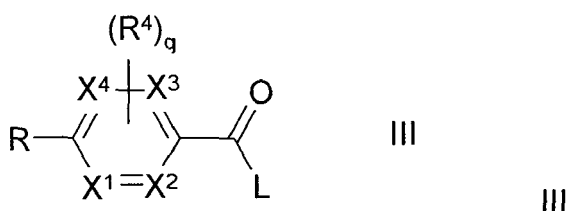
"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución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

- 10 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque

un compuesto de fórmula II



- 15 en la que R¹ y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la que R, R⁴, X¹, X², X³, X⁴ y q tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera reactiva o libre,

- 20 y/o

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

Anteriormente y a continuación, los radicales R¹, R⁴, R, X¹, X², X³, X⁴, q y W tienen los significados indicados por la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

- 25 A indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además 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, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 30 A de manera muy particularmente preferible indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃. Cyc indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A. A' indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también
35 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, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

R² indica preferiblemente H.

R^{2'} indica preferiblemente A o [C(R³)₂]_nCyc.

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

5 R⁴ indica preferiblemente H, F, Cl, OA' o A'.

R⁵ indica preferiblemente F o Cl.

Ar indica preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-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-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, 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-acetilfenilo, o-, m- o p-amino-sulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 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-dimetilaminofenilo, 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-iodofenilo, 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 además indica preferiblemente fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con O[C(R³)₂]_nHet¹, Ar¹, A, CN y/o [C(R³)₂]_pOR³.

Ar¹ indica preferiblemente fenilo o naftilo.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het indica, 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, además preferiblemente 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-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 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-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 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, azabiciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo. Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcialmente o completamente hidrogenados. Independientemente de sustituciones adicionales, Het¹ puede por tanto también indicar, 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-morpholinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 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, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het indica preferiblemente un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, estando no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_nOA', S(O)_nA, CN, SO₂N(R³)₂ y/o COHet¹. Het además indica 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, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolilo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o oxazolilo[5,4-c]piridilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_nOA', S(O)_nA, CN, SO₂N(R³)₂ y/o COHet¹.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het¹ indica, 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, además preferiblemente 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-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 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-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 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, azabiciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo. Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcialmente o completamente hidrogenados.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het¹ puede por tanto también indicar, 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-morpholinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranoilo, 1,4-dioxanilo, 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-tetrahidro1-, -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, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi) fenilo o also 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het¹ indica preferiblemente a heterociclo saturado monocíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, estando no sustituido o mono- o disustituido con A. Het¹ además indica preferiblemente pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahidroimidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo o tetrahidropiranoilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con A.

Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferible F o Cl.

A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas.

Por consiguiente, la invención se refiere a, en particular, los compuestos de 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 por las siguientes subfórmulas de la a Ik, que se ajustan a la fórmula I y en la que los radicales no designados en gran detalle tiene el significado indicado por la fórmula I, pero en la que

en Ia	X ¹ , X ³	indican CH,
	X ² , X ⁴	indican N;
en Ib	X ¹ , X ² , X ³ , X ⁴	indican CH,
en Ic	X ¹ , X ³ , X ⁴	indican CH,
	X ²	indica N;
en Id	X ¹ , X ² , X ³	indican CH,
	X ⁴	indica N;
en Ie	X ¹ , X ²	indican CH,
	X ³ , X ⁴	indican N;

ES 2 608 355 T3

en lf	X ³ , X ⁴	indican CH,
	X ¹ , X ²	indican N;
en lg	R ²	indica H;
en lh	R ^{2'}	indica A o [C(R ³) ₂] _n Cyc;
en li	R ⁴	indica H, F, Cl, OA' o A';
en lj	R ³	indica H o metilo;
en lk	A	indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que uno o dos grupos CH ₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/u O y/o además 1-7 átomos de H pueden sustituirse por R ⁵ ,
en ll	Ar	indica fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con O[C(R ³) ₂] _n Het ¹ , Ar ¹ , A, CN y/o [C(R ³) ₂] _p OR ³ ;
en lm	Het	indica un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R ³) ₂] _n OA', S(O) _n A, CN, SO ₂ N(R ³) ₂ y/o COHet ¹ ;
en ln	Het	indica 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, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R ³) ₂] _n OA', S(O) _n A, CN, SO ₂ N(R ³) ₂ y/o COHet ¹ ;
en In	Het ¹	indica un heterociclo saturado monocíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono- o disustituido con A;
en lo	Het ¹	indica pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo o tetrahidropiranilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con A;
en lp	R	indica Ar, Het, -C=C-Ar o -C≡C-Het,
	W	indica NR ² R ^{2'} o Het ¹ ,
	R ¹	indica A, [C(R ³) ₂] _n Ar ¹ o [C(R ³) ₂] _n Cyc,
	R ² , R ^{2'}	cada uno, independientemente entre sí, indican H, A o [C(R ³) ₂] _n Cyc,
	R ⁴	indica H, F, Cl, OA' o A',
	X ¹ , X ² , X ³ , X ⁴	cada uno, independientemente entre sí, indican CH o N,
	A	indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que uno o dos grupos CH ₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/u O y/o además 1-7 átomos de H pueden sustituirse por R ⁵ ,
	Cyc	indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C, estando no sustituido o monosustituido con OH o A,
	A'	indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5

átomos de H- pueden reemplazarse con F,

R ⁵	indica F, Cl u OH,
Ar	indica fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con O[C(R ³) ₂] _n Het ¹ , Ar ¹ , A, CN y/o [C(R ³) ₂] _p OR ³ ,
Ar ¹	indica fenilo o naftilo,
R ³	indica H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C,
Het	indica 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, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R ³) ₂] _n OA ¹ , S(O) _n A, CN, SO ₂ N(R ³) ₂ y/o COHet ¹ ,
Het ¹	indica pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo o tetrahidropiranilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con A;
Hal	indica F, Cl, Br o I,
n	indica 0, 1 ó 2,
p	indica 0, 1, 2, 3 ó 4,
q	indica 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que solo uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ indican N,

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

5 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí en mayor detalle.

Generalmente se conocen los compuestos de partida de fórmulas II y III. Sin embargo, si son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

10 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

15 En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado de manera reactiva o libre, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un alquilsulfoniloxilo que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

20 Generalmente la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de unión ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente de entre 10° y 90°, en particular de entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de

5 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 terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (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 nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da preferencia particular a acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

10 Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también engloba 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. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas 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 como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando 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 sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilediamina (benzatina), dicitclohexilamina, 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, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una limitación.

50 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente 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, tosionato y trometamina, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

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

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que se aparece habitualmente de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente de manera fácil y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen los 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. Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sean parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede usarse de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación sencilla y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto marcado con isótopo. La estabilidad metabólica superior se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o en dosificaciones inferiores, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando un reactante no marcado con isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I para el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se

produce por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así produce una reducción en la velocidad de la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, la razón de distribución de productos puede alterarse sustancialmente. Como explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I que es propenso a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

5 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son propensos a metabolismo oxidativo. Ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{máx}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F ; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costes de materiales reducidos. Se pretende que lo siguiente ilustre lo que antecede: se prepara un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios posibles de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayor parte o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá enormemente o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, 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, y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado tratado, del método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación.

45 Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de

principio 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 hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un

5

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un disgregante o un solubilizante tal como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

10

Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes compuestos por maíz, caucho natural y sintética, tal como por ejemplo goma arábiga, 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 disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente u opaca que consiste en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

15

20

25

30

35

Los líquidos orales, tales como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tal como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

40

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse, si se desea, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que se alargue o retarde la liberación, tal como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

45

Los compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

55

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

- 5 Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca engloban comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

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

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y las disoluciones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

40 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere el tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto que pesa 70 kg, la cantidad real por día se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (tales como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse como fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

50

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

5 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

10 (b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender por ejemplo ampollas separadas, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional en forma disuelta o liofilizada.

“Tratar” tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

20 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad que puede aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer o estados metabólicos.

25 Uso

Los presentes compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o la prevención trastornos y/o estados cardiovasculares. Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos de lugar a una mortalidad y morbilidad cardiovascular asociada a aterosclerosis más baja debido a sus propiedades antidispilidémicas así como antiinflamatorias. Los estados patológicos cardiovasculares incluyen macroangiopatías de diversos órganos internos que causan infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial de las extremidades más bajas. Debido a su efecto sensibilizador de insulina también se espera que los compuestos de fórmula I eviten o retrasen el desarrollo de diabetes de tipo 2 de la diabetes y el síndrome metabólico del embarazo. Por tanto, se espera que se retrase el desarrollo a largo plazo de complicaciones asociadas a hiperglucemia crónica en diabetes mellitus, tales como las microangiopatías que causan enfermedad renal, daño en la retina y enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

Además, los presentes compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos y/o estados inflamatorios y/o neurodegenerativos. Ejemplos de tales trastornos o estados son, síndrome del ovario poliquístico y estados de enfermedad inflamatoria que incluyen trastornos neurodegenerativos tales como insuficiencia cognitiva 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 glándulas sebáceas de la piel siguiendo una aplicación tópica o sistémica. Enfermedades de la glándula sebácea son acné, seborrea, sebaceoma y carcinoma sebáceo. La patogénesis del acné implica (sobre)producción de lípidos por la glándula sebácea y por tanto el compuesto de la presente invención puede ser particularmente útil en el tratamiento de 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 estados asociados a infección viral como por ejemplo hepatitis C, sida, polio, influenza, verrugas.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

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

prevención de una enfermedad inducida por FASN o un estado inducido por FASN en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarse por el experto en la técnica sin esfuerzo excesivo.

- 5 La expresión “enfermedades o estados inducidos por FASN” se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de FASN. Las enfermedades asociadas a la actividad de FASN incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y formas diferentes de inflamación.

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

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

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

20 La presente divulgación se refiere específicamente a métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y formas diferentes de inflamación, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados en la sangre.

25 Además, cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos y tiroide.

30 Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

35 La presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de un estado patológico proliferativo, autoinmunitario, antiinflamatorio o infeccioso que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Preferiblemente, la presente divulgación se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

Particularmente preferible, la presente divulgación se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o en alternancia con la administración de al menos uno otro agente de principio activo. Los compuestos de fórmula I dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término “agente anticancerígeno” se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede aplicarse como terapia individual o puede implicar, además del compuesto según la invención, una quimioterapia o radioterapia o cirugía convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 50 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, tales

- como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere);
- 5 inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant),
- 10 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 aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastato, e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasas);
- 15 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de 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 tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-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 de factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;
- 20 (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- 25 (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra las dianas indicadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;
- 30 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tal como enfoques de p53 aberrante o de BRCA1 o BRCA2 aberrante, de GDEPT (terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), tal como aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 35 (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tal como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- 40
- 45

Preferiblemente, pero no exclusivamente, los medicamentos de la tabla 1 a continuación se combinan con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1.		
Agente alquilante	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa	lomustina procarbazina altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina

Tabla 1.		
	clorambucilo dacarbazina carmustina	temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxiftalatoplatino 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-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptapurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharrna) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiomicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantron)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxan) ácido bleomicínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel docetaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)

Tabla 1.		
	colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	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) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXIGENE) dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) tinctacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	zosuquidar triclóridrato (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloioximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-	virulizina (Lorus Therapeutics)	revimida (Celgene)

Tabla 1.		
alfa	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchrovax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (Gem-Vax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol hidroxiprogesterona caproato de medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina
Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertjnib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1.		
	EKB-509 (Wyet) EKB-569 (Wyet)	
Diversos agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ ((estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)</p> <p>tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyet) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicin (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon) R-flurbiprofeno (NF-kappaB inhibidor, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech) gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis) ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antitumor, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon)</p> <p>doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido transretinoico (diferenciador, NIH)</p>

	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)	urocidina (promotor de la apoptosis, Bioniche)
	SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)	Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche)
	ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	brostalicina (promotor de la apoptosis, Pharmacia)

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación: ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), $CDCl_3$ (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO- d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por Electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (dietil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), $MgSO_4$ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), $NaHCO_3$ (bicarbonato de sodio), $NaBH_4$ (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción de fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

GST = Glutación-S-transferasa

FRET= transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

20 HTRF® = (fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea)

HEPES = Tampón ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etanosulfónico

DTT = Ditiotreitól

BSA = albúmina sérica bovina

CHAPS = detergente;

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

Prueba de actividad bioquímica de FASN ácido graso sintasa humana

FASN ácido graso sintasa es una enzima multifuncional con siete actividades catalíticas de ese modo sintetiza largas cadenas de ácidos grasos especialmente palmitoil-CoA en presencia de co-factor NADPH partiendo de los sustratos acetil-CoA y malonil-CoA. La síntesis reductiva se realiza mediante la oxidación de NADPH a NADP. Puesto que NADPH tiene un rendimiento cuántico de intensidad de alta fluorescencia en comparación con NADP con excitación a 340 nm y emisión a 460 nm, la reacción puede monitorizarse mediante la disminución de la intensidad de fluorescencia. Se llevó a cabo la prueba de actividad de FASN bioquímica como formato de ensayo de intensidad de fluorescencia cinética de dos puntos de tiempo de 384 pocillos en placas de microtitulación negras de 384 pocillos que se une a medio de bajo volumen de Greiner en un volumen de ensayo total de 8 ml y se usó un examen de alto rendimiento. En cada pocillo se dispensaron 3 μ l 40 nM ácido graso sintasa de longitud completa recombinante humana (producida internamente en células SF9) en el siguiente tampón de ensayo: tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,0, BSA al 0,005% (p/v), glutación 2 mM, Tween-20 al 0,02%. Entonces se añadieron 2 μ l de NADPH 200 μ M en tampón de ensayo, seguido por la adición de los compuestos de prueba en 10 concentraciones

de dilución partiendo de 30 μM (concentración final) para lograr un contenido de DMSO final del 1% (v/v). Se incubó la mezcla durante al menos 15 min a temperatura ambiente. Después de la preincubación se inició la reacción enzimática mediante la adición de 2 μl de disolución de sustrato (acetil-CoA 80 μM , malonil-CoA 240 μM). Se realizó una primera medición de intensidad de fluorescencia (punto de tiempo uno) con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a longitud de onda de excitación de 340 nm (modo de lámpara) y longitud de onda de emisión de 460 nm. Se incubó la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Después de esto, se midió de nuevo la intensidad de fluorescencia en el Envision usando los mismos parámetros tal como se describieron anteriormente (medición de punto de tiempo segundo). Se analizaron los datos restando el valor de la medición del primer punto de tiempo del valor de la medición del segundo punto de tiempo (después de la reacción enzimática). Se determinaron las diferencias de las señales de emisión. Esto refleja directamente las tasas de conversión de NADPH. El valor total usado fue la reacción libre de inhibidores. Se usó un valor cero farmacológico como GSK837149A (Sigma-Aldrich) en una concentración final de 5-10 μM . Se determinaron los valores inhibitorios (CI_{50}) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en $^{\circ}\text{C}$. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

20 CLEM:

Método A

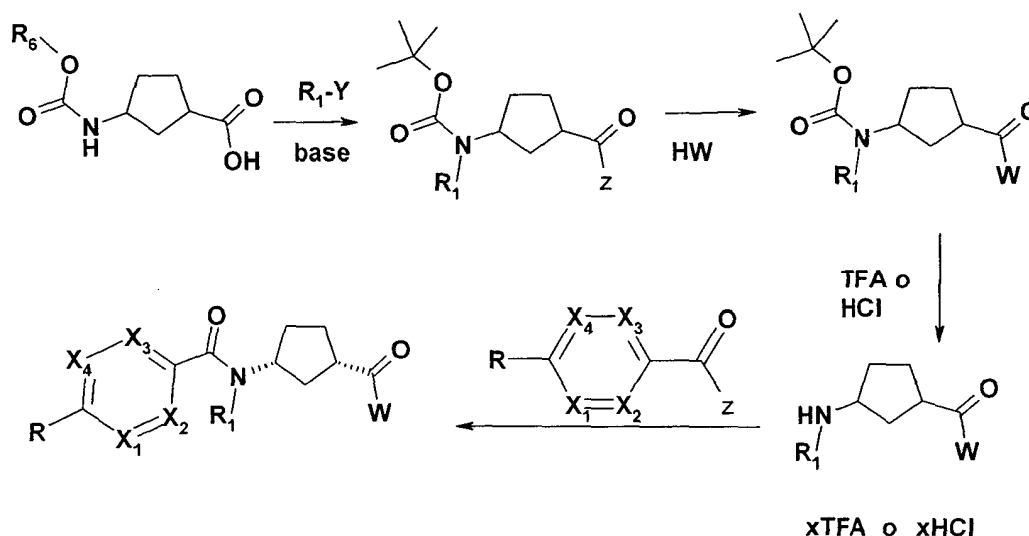
Método: A-HCOOH al 0,1% en H_2O , B-HCOOH al 0,1% en ACN: Flujo-2,4 ml/min. Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e (50x4,6 mm)

Método B

25 Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo-2,4 ml/min. Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e (50x4,6 mm) (50 x 4,6 mm)

30 Se registró ^1H -RMN en espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando la señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Se notifican desplazamientos químicos (δ) en ppm en relación con la señal de disolvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para ^1H -RMN en DMSO-d_6). Se notifican datos de ^1H -RMN tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

Síntesis general



R_6 : Metilo, terc-butilo, bencilo, alilo

35 Y : Cl, Br, I o $-\text{OSO}_2\text{-R}_7$

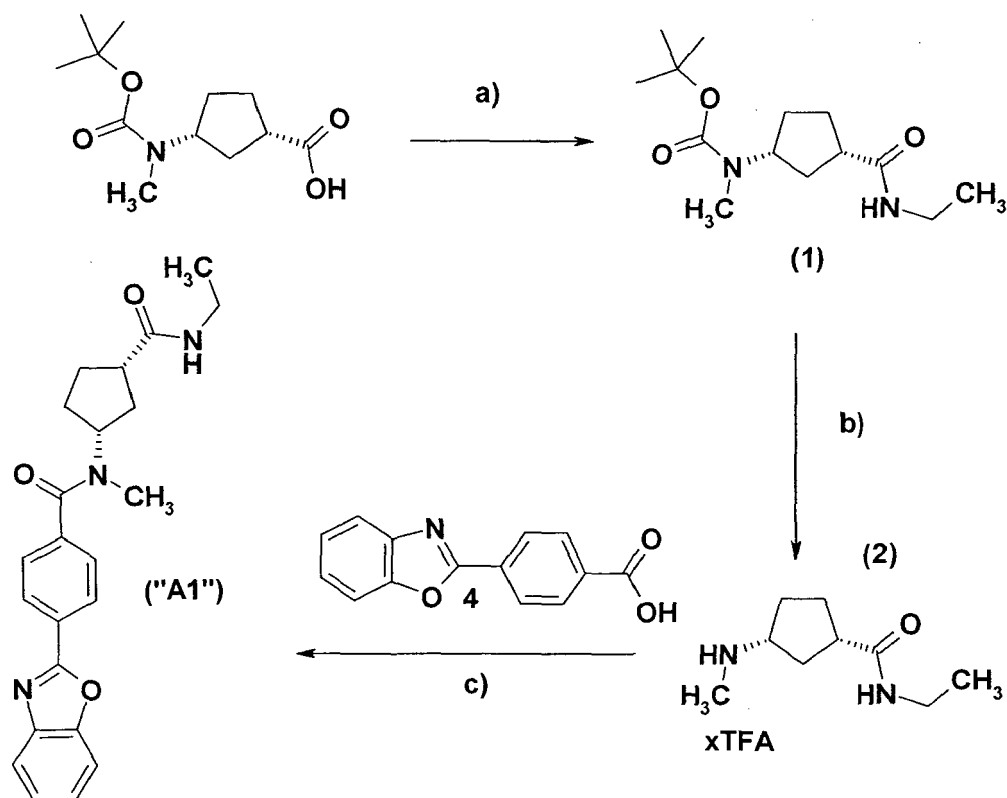
R₇ : Metilo, trifluorometilo, fenilo, toluolilo

Base : NaH, KH, LiN(i-Propil)₂, LiN((CH₃)₃Si)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH

Z = -Cl, Br, OH o éster de ácido carboxílico activado -O-CO-CH₃ o -OCO-C₂H₅.

Ejemplo 1

5 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A1")

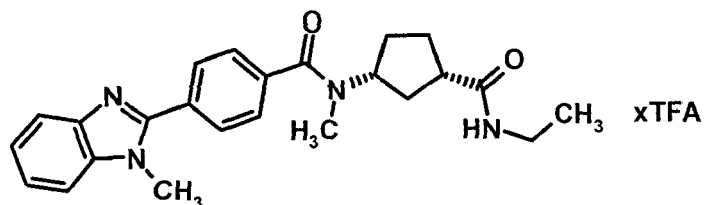


- 1.1. Se disuelven ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentanocarboxílico (Roberto J. Brea Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5710 -5713) (90 mg; 0,37 mmol), etilamina (disolución 2,0 M en THF) (555 µl; 1,11 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (142 mg; 0,74 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (56,65 mg; 0,37 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Se añade 4-metilmorfolina (0,122 ml; 1,11 mmol) y se agita la mezcla a t.a. durante 14 h. Se diluye la disolución de reacción con agua (10 ml) y se extrae 2 x con 10 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica combinada 3 x con 10 ml de agua y 1 x con 10 ml de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad para dar 100 mg (100%) de N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1); CL/EM: 271 (M+H).
- 10
- 1.2. A N-[(1 R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (1) (100 mg; 0,37 mmol) en 15 ml de diclorometano se le añade ácido trifluoroacético (1 ml; 13 mmol). Se agita la disolución durante 14 h a temperatura ambiente y entonces se reduce hasta sequedad a vacío para dar 105 mg (100%) (1 S,3R)-N-etil-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida(2) como la sal de TFA; CL/EM: 171 (M+H).
- 15
- 1.3. Se disuelven ácido 4-benzoxazol-2-il-benzoico (4) (Dinesh Kumar Aust. J. Chem. 2008 (61) 881 - 887) (50 mg; 0,21 mmol), trifluoroacetato de (1S,3R)-N-etil-3-(metilamino)-ciclopentanocarboxamida (2) (59,42 mg; 0,21 mmol.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida para síntesis (60,1 mg; 0,314mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (32 mg; 0,21 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida y entonces se añadió 4-metilmorfolina para síntesis (91,9 ml; 0,84 mmol). Se agita la mezcla de reacción a t.a. durante 14 h. Se diluye la disolución de reacción con 10 ml de agua y se extrae 3 x con 10 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas 3 x con agua y 1 x con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se evaporan hasta sequedad y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol 95:5) para dar 65 mg (78.%) 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A1") como un sólido blanco; CL/EM: 392 (M+H). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,72 (s. a, 1H; NH), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H), 4,89, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 3,06 (q, J = 6,6 Hz, 2H, NCH₂),
- 20
- 25

2,91 (s. a, 3H, CH₃), 2,67, 2,49 (2x s. a, 1 H, , razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,20 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

Ejemplo 2

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida ("A2")



5

Se sintetiza el compuesto de manera análoga al método descrito anteriormente (ejemplo 1.3) con la amina (2) (ejemplo 1.2) y ácido 4-(1-metil-1 H-benzoimidazol-2-il)-benzoico como eductos; CL/EM: M+H = 405; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H; NH), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (dq, J = 15,0, 7,0 Hz, 2H). 4,90, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1,6:1, mezcla de rotámeros), 4,00 (s, 3H), 3,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,64, 2,44 (2x s. a, 1 H, razón=1,6:1 mezcla de rotámeros), 2,08 - 1,51 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

10

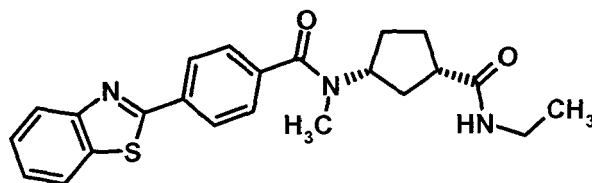
Síntesis de ácido 4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzoico:

Se disuelven 0,50 g (4,1 mmol) de N-metil-1,2-fenilendiamina y (0,67 g; 4,1 mmol) de 4-formilbenzoato de metilo para síntesis en 20 ml de metanol seco (max. H₂O al 0,005%). Después de la adición de 1,17 ml de ácido acético (glacial al 100%) se agita la mezcla a t.a. durante 14 h. Se evapora la disolución de reacción hasta sequedad y se disuelve el residuo en 10 ml de disolución de NaHCO₃ al 5% y se extrae 2x con 10 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se purifica el residuo, 1,15 g, mediante cromatografía en columna de gel de sílice con CombiFlash. Eluyente: de DCM al 100% a 65:35 DCM: acetato de etilo para dar 367 mg (33,7%) de éster metílico del ácido 4-(1-metil-1H-benzoimidazol- 2-il)-benzoico como un sólido beis; CL/EM: M+H 267 Se disuelve el sólido en 15 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de agua. Después de la adición de 99,02 mg de hidróxido de litio se agita la mezcla de reacción 2 h a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se diluye el residuo con 5 ml de agua, se acidifica (pH~3) usando HCl 1 N y se filtra el precipitado resultante con succión, se lava con agua y se seca a 50°C en un secador de cabina a vacío para dar 280 mg (80,5%) de ácido 4-(1-metil-1 H-benzoimidazol-2-il)-benzoico como un sólido beis; CL/EM: M+H 253.

20

Ejemplo 3

4-benzotiazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A3")



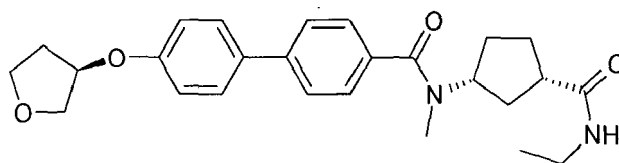
Se sintetiza el compuesto de manera análoga al método descrito anteriormente (ejemplo 1.3) con la amina (2) (ejemplo 1.2) y 4-benzotiazol-2-il-benzoico (Lloyd J. Nadeau, Chem. Commun., 2006, 564-565) como eductos. CL/EM: M+H = 408; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,17 (dd, J = 12,1, 7,9 Hz, 3H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1 H; NH), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88, 4,02 (2x s. a, 1 H, razón=1:2 mezcla de rotámeros) 3,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,90, 2,44 (2x s. a, 1 H, razón=1:2 mezcla de rotámeros), 2,20 - 1,63 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

30

Ejemplo 4

((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico

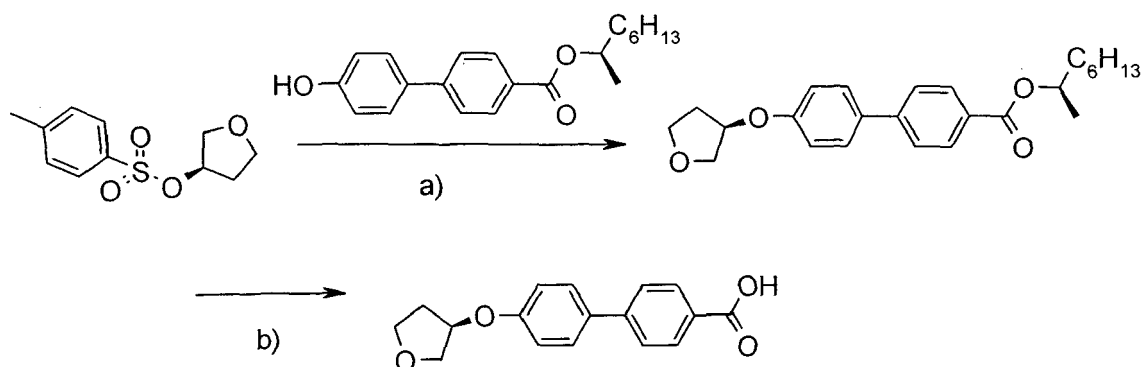
35



Se sintetiza el compuesto de manera análoga al método descrito anteriormente (ejemplo 1.3) con la amina (2) (ejemplo 1.2) y ácido 4'-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico como eductos.

5 CL/EM: M+H = 437; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,73 (s, 1H; NH), 7,70 - 7,61 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 4,83, 4,12 (2x s. a, 1H, razón=1:1,6 mezcla de rotámeros) 3,92 (dd, J = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,77 (td, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 3,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 1 H), 1,99 (dt, J = 12,6, 5,8 Hz, 1 H), 1,95 - 1,58 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Síntesis de ácido 4'-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico

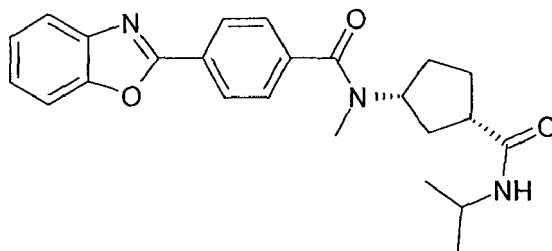


10 a) Se calienta una mezcla de éster (R)-1-metil-heptílico del ácido 4'-hidroxi-bifenil-4-carboxílico (269,5 mg; 0,825 mmol), (R)-(tetrahidro-furan-3-il) éster del ácido toluen-4-sulfónico (200 mg; 0,825 mmol) y carbonato de cesio (350 mg; 1,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) hasta 60 °C durante 4 horas. Se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de agua y se extrae 3 x con 10 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Se cristaliza el residuo con metanol, se filtra con succión, se lava con metanol frío y se seca a 40°C a vacío para dar 300 mg (91,7%) de éster (R)-1-metil-heptílico del ácido 4'-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico como polvo blanco; CL/EM: M+Na = 419.

20 b) Se disuelve éster (R)-1-metil-heptílico del ácido 4'-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico (300 mg) en 15 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de agua. Después de la adición de 54,36 mg de hidróxido de litio se agita la mezcla de reacción durante 14 h a 70 °C y se concentra a presión reducida. Se diluye el residuo con 5 ml de agua, se acidifica (pH~3) usando HCl 1 N y se filtra el precipitado resultante con succión, se lava con agua y se seca a 50°C en un secador de cabina a vacío para dar 210 mg (97,6%) de ácido 4'-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico como sólido beis; CL/EM: M+H 285.

Se sintetizan los siguientes compuestos de manera análoga a los métodos del 1.1 al 1.3 (ejemplo 1):

25 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-isopropilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A5")

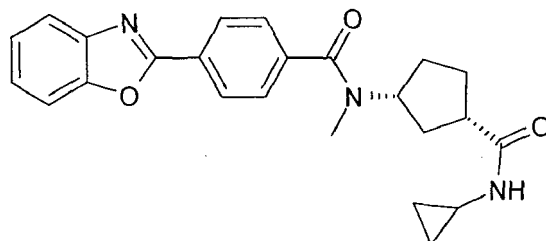


CL/EM: M+H 406;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 7,60 (m, 3H);

2xCH+NH), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 4,89, 3,98 (2x s. a, 1H, razón=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3,82 (dq, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s. a, 3H, CH₃), 2,63, 2,41 (2x s. a, 1H, razón=1:1,6 mezcla de rotámeros) 2,00 - 1,61 (m, 6H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 6H);

4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-ciclopropilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A6")



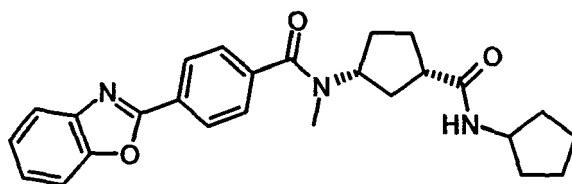
5

CL/EM: M+H 404;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 - 7,70 (m, 3H; 2xCH+NH), 7,59 (a. d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 4,88, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7 mezcla de rotámeros), 2,91 (s. a, 3H), 2,67, 2,38 (2x s. a, 1H, razón=1:1,7 mezcla de rotámeros), 2,64 - 2,55 (m, 1 H), 2,03 - 1,52 (m, 6H), 0,58 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 0,36 (s. a, 2H);

10

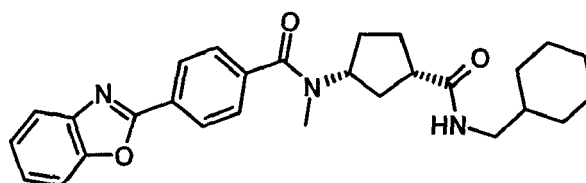
4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-ciclopentilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A7")



CL/EM: M+H 432; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H; NH), 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,89, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:2 mezcla de rotámeros), 3,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,73, 2,43 (2x s. a, 1 H, razón=1:2 mezcla de rotámeros), 2,10 - 1,54 (m, 10H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H);

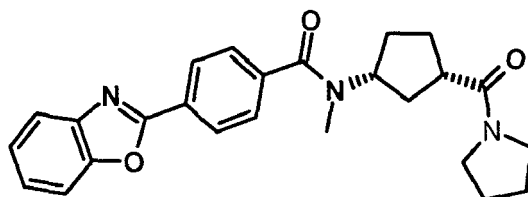
15

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclohexilmetil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A8")



CL/EM: M+H 460;

20 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopentil]-benzamida ("A9")

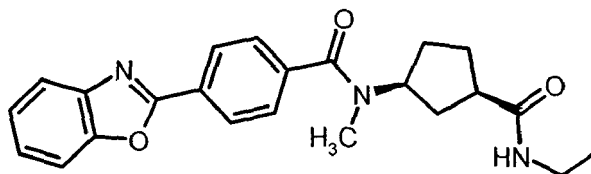


CL/EM: M+H 418;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 14,2, 7,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,90, 4,00 (2x s. a, 1H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,51 - 3,24 (m, 4H),

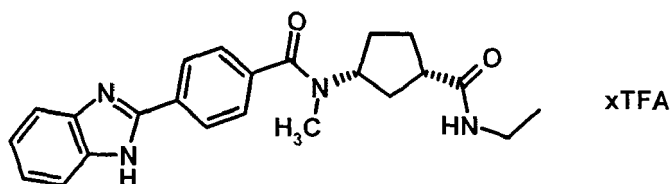
2,91 (s, 3H), 3,03, 2,78 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,09 - 1,56 (m, 10H);

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1S,3R)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A10")



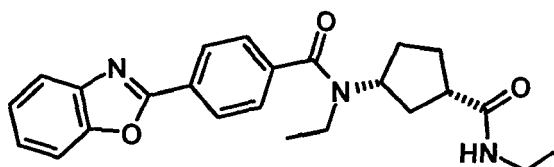
5 CL/EM: 392 (M+H). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,72 (s. a, 1H; NH), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H), 4,89, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 3,06 (q, J = 6,6 Hz, 2H, NCH₂), 2,91 (s. a, 3H, CH₃), 2,67, 2,49 (2x s. a, 1 H, , razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,20 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A11")



10 CL/EM: M+H 391; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H, NH), 7,71 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,69 - 7,55 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 5,9, 3,0 Hz, 2H), 4,90, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,4, mezcla de rotámeros), 3,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,71, 2,46 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,4 mezcla de rotámeros) 2,05 - 1,53 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

4-benzoxazol-2-il-N-etil-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-benzamida ("A12")

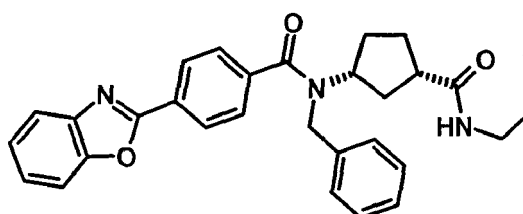


15

CL/EM: M+H 406;

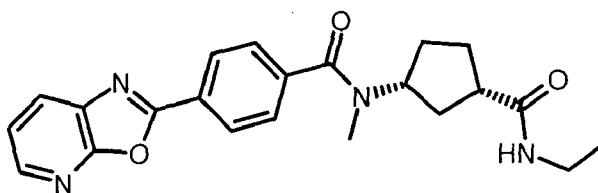
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆), mezcla de rotámeros, δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (ddd, J = 12,2, 7,3, 1,9 Hz, 2H), 7,72 (s, 1 H; NH), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 3,38 (s. a, 2H), 3,16 - 2,98 (m, 2H), 2,16 - 1,52 (m, 6H), 1,38 - 1,06 (m, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 3H);

20 4-benzoxazol-2-il-N-bencil-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-benzamida ("A13")



CL/EM: M+H 468;

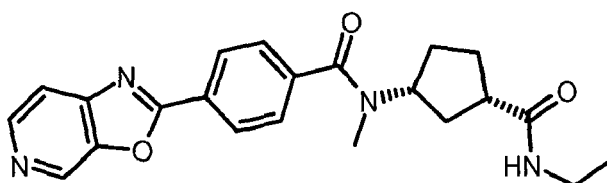
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il-benzamida ("A14")



CL/EM: M+H 393;

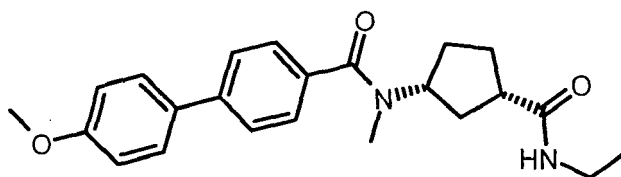
5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,42 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 8,31 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H; NH), 7,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 1 H), 4,89, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 3,05 (q, $J = 6,0, 1,0$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,41 (s. a, 1 H), 2,13 - 1,49 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-benzamida ("A15")



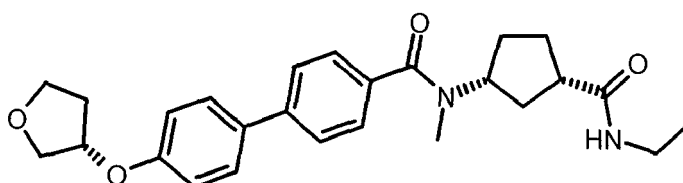
CL/EM: M+H 393;

10 ((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico ("A16")



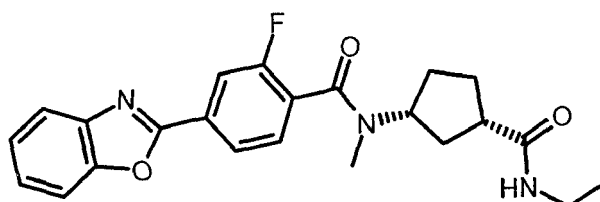
CL/EM: M+H 381; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,74 (s, 1 H; NH), 7,66 (t, $J = 8,6$ Hz, 4H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,41 (s. a, 1H), 3,81 (s, 3H; CH_3O), 3,05 (dd, $J = 7,2, 5,6$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H; CH_3N), 1,94 - 1,58 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

15 ((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico ("A17")



CL/EM: M+H 437;

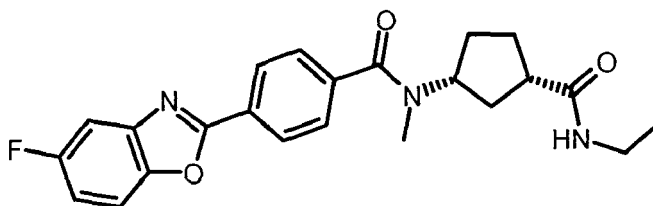
4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2-fluoro-N-metil-benzamida ("A18")



CL/EM: M+H 410;

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 14,2, 7,8$ Hz, 2H), 7,72 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H; NH), 7,62 (q, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,47 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 4,92, 3,91 (2x s. a, 1 H, , razón=1:7, mezcla de rotámeros), 3,06 (dp, $J = 14,3, 7,2$ Hz, 2H), 2,96, 2,79 (2x s, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros, 3H), 2,65, 2,43 (2x s. a, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros, 1H), 2,06 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (dt, $J = 14,3, 7,2$ Hz, 3H);

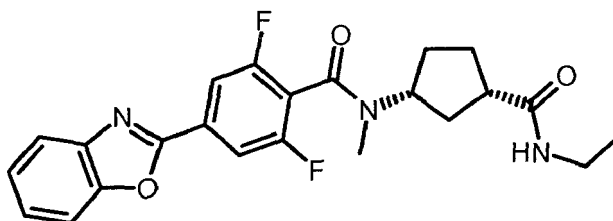
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida ("A19")



CL/EM: M+H 410;

- 10 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,85 (dd, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H+1H, NH), 7,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,32 (td, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1 H), .4,89, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros) 3,05 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,63, 2,42 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros) 2,05 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

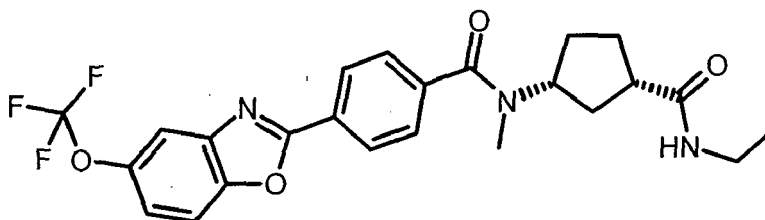
4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2,6-difluoro-N-metil-benzamida ("A20")



15

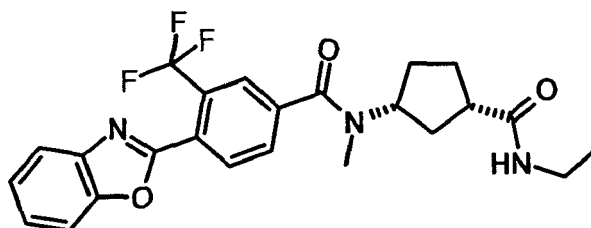
CL/EM: M+H 428;

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-trifluorometoxi-benzoxazol-2-il)-benzamida ("A21")



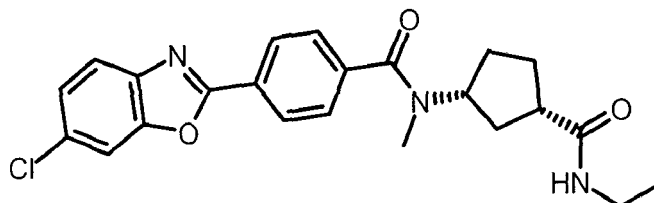
CL/EM: M+H 476;

- 20 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-3-trifluorometil-benzamida ("A22")



CL/EM: M+H 460;

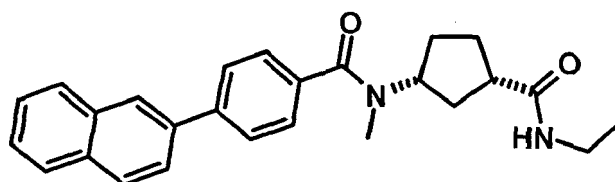
4-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A23")



CL/EM: M+H 426;

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1H; NH), 7,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,87, 3,96 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,46, mezcla de rotámeros), 3,05 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,61, 2,43 (2x s. a, 1 H, , razón=1:1,46, mezcla de rotámeros), 2,06 - 1,49 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

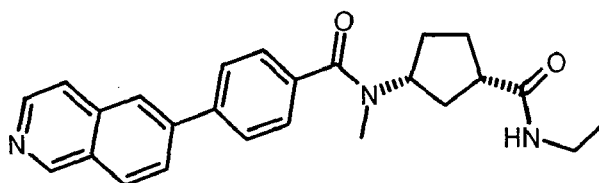
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-naftalen-2-il-benzamida ("A24")



10

CL/EM: M+H 401;

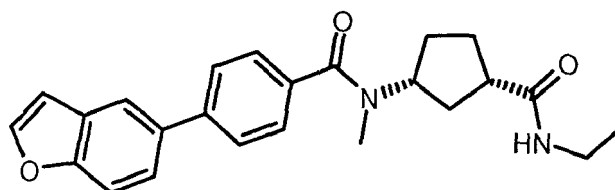
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-isoquinolin-6-il-N-metil-benzamida ("A25")



CL/EM: M+H 402;

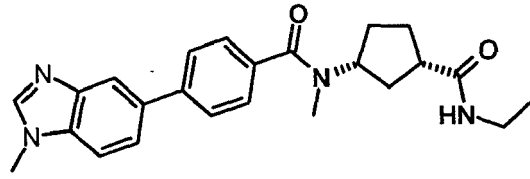
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9,66 (s, 1 H), 8,64 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,33 - 8,16 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1 H; NH), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,06 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,09 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

4-benzofuran-5-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A26")



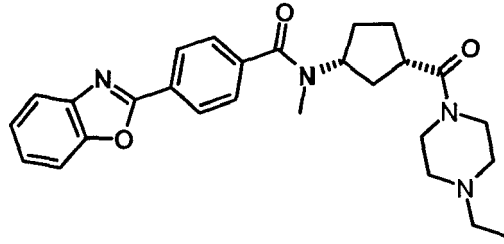
CL/EM: M+H 391;

20 N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-benzamida ("A27")



CL/EM: M+H 391;

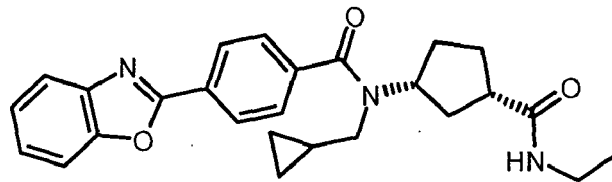
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A28")



CL/EM: M+H 461;

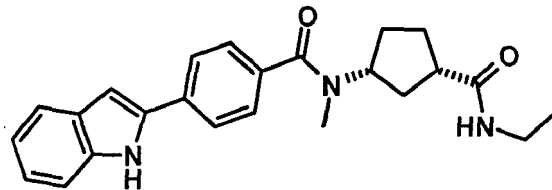
5

4-benzoxazol-2-il-N-ciclopropilmetil-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-benzamida ("A29")



CL/EM: M+H 432;

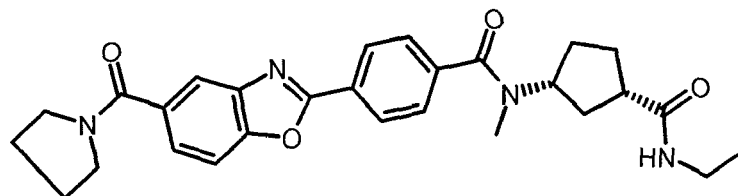
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(1H-indol-2-il)-N-metil-benzamida ("A30")



CL/EM: M+H 390;

10

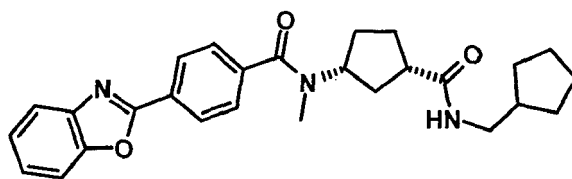
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoxazol-2-il]-benzamida ("A31")



CL/EM: M+H 489;

15

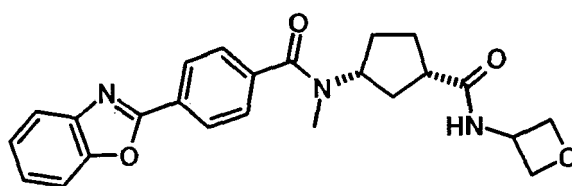
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclopentilmetil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A32")



CL/EM: M+H 446;

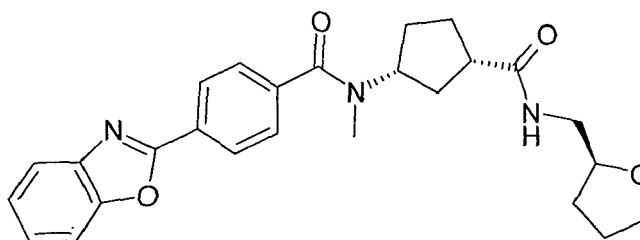
5 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H; NH), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 4,89, 3,99 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros) 3,11 - 2,72 (m, 5H), 2,10 - 1,34 (m, 13H), 1,23 - 0,97 (m, 2H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(oxetan-3-ilcarbamoi)-ciclopentil]-benzamida ("A33")



CL/EM: M+H 420;

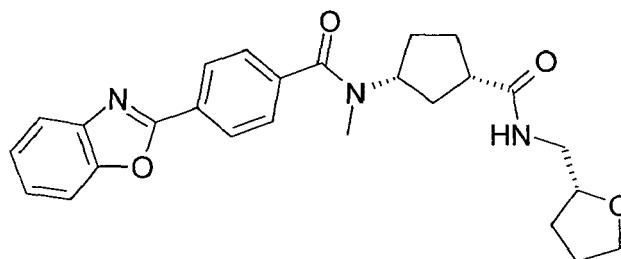
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-carbamoi]-ciclopentil]-benzamida ("A34")



CL/EM: M+H 448;

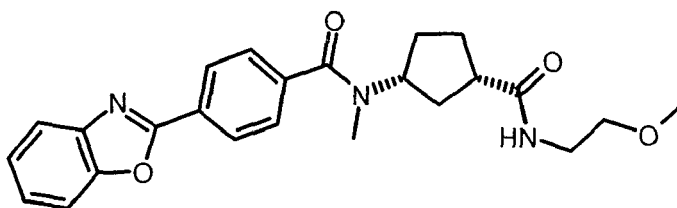
10 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 - 7,72 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,46 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,91, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8 mezcla de rotámeros) 3,89 - 3,78 (m, 1 H), 3,75 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,61 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,72, 2,55 (2x s. a, 1 H, , razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,03 - 1,58 m, 9H), 1,49 (dq, J = 14,4, 7,2 Hz, 1 H).

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-carbamoi]-ciclopentil]-benzamida ("A35")



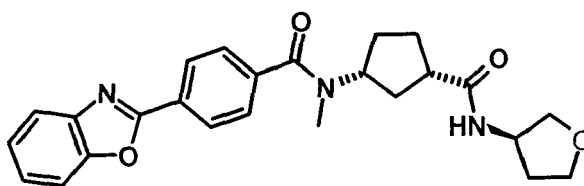
20 CL/EM: M+H 448; ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 - 7,72 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,46 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,91, 4,00 (2x s. a, 1H, razón=1:1,8 mezcla de rotámeros) 3,89 - 3,78 (m, 1 H), 3,75 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,61 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,72, 2,55 (2x s. a, 1 H, , razón=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,03 - 1,58 m, 9H), 1,49 (dq, J = 14,4, 7,2 Hz, 1 H);

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxi-etilcarbamoi)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A36")



CL/EM: M+H 422; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,89 - 7,79 (m, 3H), 7,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,46 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,90, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:2 mezcla de rotámeros) 3,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H; OCH₃), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,08 - 1,52 (m, 6H);

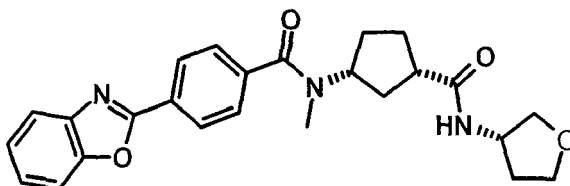
- 5 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)carbamoil]-ciclopentil)-benzamida ("A37")



CL/EM: M+H 434;

- 10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H; NH), 7,83 (ddd, J = 12,7, 7,3, 1,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 4,90, 3,99 (2x s. a, 1H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros) 4,25 - 4,17 (m, 1 H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,65 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 2,91 (s. a, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 1 H), 2,00 - 1,54 (m, 7H);

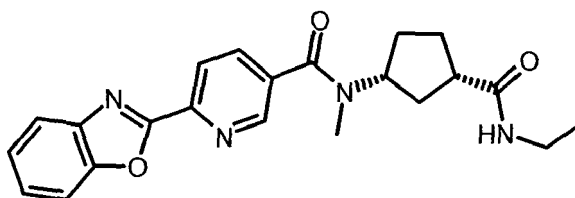
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)carbamoil]-ciclopentil)-benzamida ("A38")



CL/EM: M+H 434;

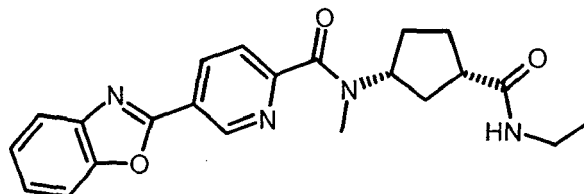
- 15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (s, 1 H; NH), 7,83 (ddd, J = 12,7, 7,3, 1,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 4,90, 3,99 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros) 4,25 - 4,17 (m, 1 H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,65 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 2,91 (s. a, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 1 H), 2,00 - 1,54 (m, 7H);

6-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-nicotinamida ("A39")



- 20 CL/EM: M+H 393;
- 25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,79 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H; NH), 7,52 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1 H), 4,91, 3,99 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,44 (s. a, 1 H), 2,11 - 1,52 (m, 6H), 1,13 - 0,89 (m, 3H);

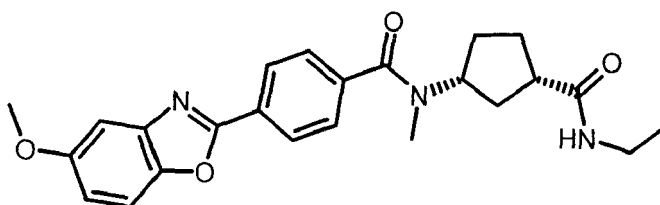
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 5-benzoxazol-2-il-piridin-2-carboxílico ("A40")



CL/EM: M+H 393;

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) mezcla de rotámeros: δ [ppm] 9,35 (s, 1H), 8,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 16,0, 7,1 Hz, 2H), 7,83 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,32 (m, 2H), 4,93, 4,00 (m, 1 H), 3,11- 3,01 (m, 2H), 2,96, 2,85 (s, 3H), 2,65, 2,44 (m, 1 H), 2,08 - 1,53 (m, 6H), 1,10 - 0,93 (m, 3H);

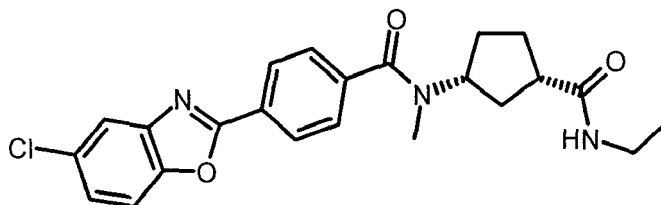
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(5-metoxi-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida ("A41")



CL/EM: M+H 422;

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (s. a, 1H; NH), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,89, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:2, mezcla de rotámeros), 3,84 (s, 3H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,90 (s. a, 3H), 2,33 (s. a, 1 H), 2,07 - 1,49 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A42")

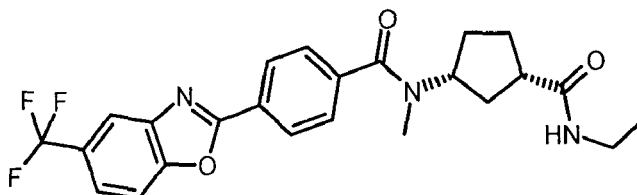


15

CL/EM: M+H 426;

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H; NH), 7,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 4,89, 3,97 (2x s. a, 1H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros) 3,05 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,42 (s. a, 1 H), 2,10 - 1,50 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-il)-benzamida ("A43")

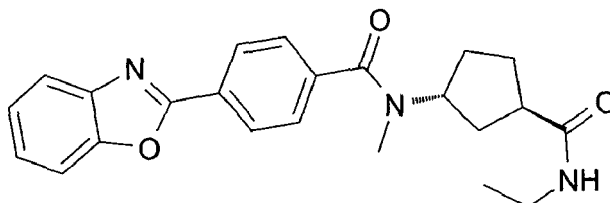


CL/EM: M+H 460;

ES 2 608 355 T3

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,34 - 8,24 (m, 3H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,74 (s, 1H; NH), 7,63 (s, 2H), 4,90, 3,96 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros) 3,05 (q, J = 6,7, 5,8 Hz, 2H), 2,93 (s. a, 3H), 2,15 - 1,50 (m, 6H), 0,99 (t, J = 6,4 Hz, 3H);

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1 R,3R)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A44")

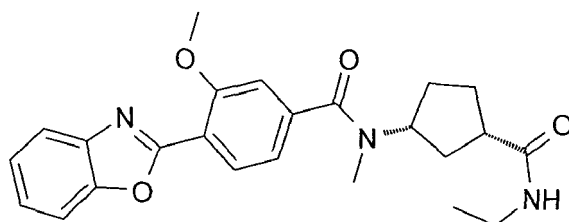


5

CL/EM: M+H 392;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (s, 1 H; NH), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 4,94, 4,17 (2x s. a, 1H, razón=1:2,2, mezcla de rotámeros), 3,01 (s. a, 2H), 2,86 (s. a, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 1 H), 2,15 - 1,53 (m, 6H), 0,96 (s. a, 3H);

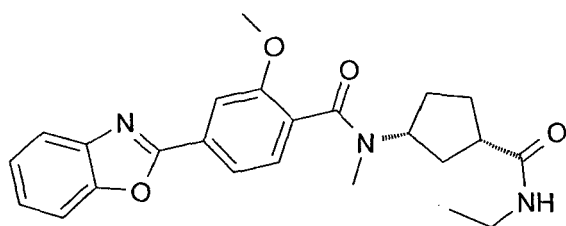
10 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-3-metoxi-N-metil-benzamida ("A45")



CL/EM: M+H 422;

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H; NH), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,24 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,93, 4,07 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,98 (s, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (s. a, 3H), 2,09 - 1,58 (m, 6H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

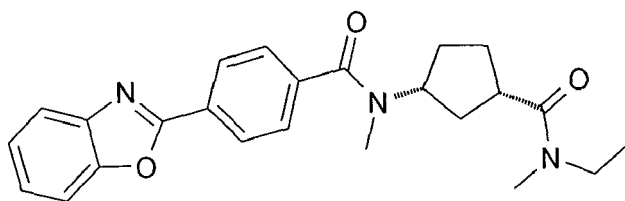
4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2-metoxi-N-metil-benzamida ("A46")



CL/EM: M+H 422;

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] mezcla de rotámeros 7,90 - 7,78 (m, 4H), 7,69 (s, 1 H, NH), 7,46 (td, J = 7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,95, 3,83 (2x m, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,95 (s, 3H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,92, 2,70 (2xs, 3H), 2,04 - 1,44 (m, 6H), 1,08 - 0,92 (m, 3H);

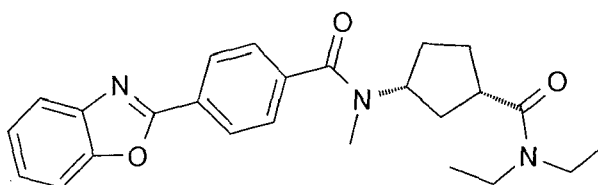
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(etil-metil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A47")



CL/EM: M+H 406;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] mezcla de rotámeros 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 13,7, 6,9$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 4,93, 4,04 (2x s, 1H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,10 - 2,70 (m, 6H), 2,13 - 1,57 (m, 6H), 1,19 - 0,84 (m, 3H);

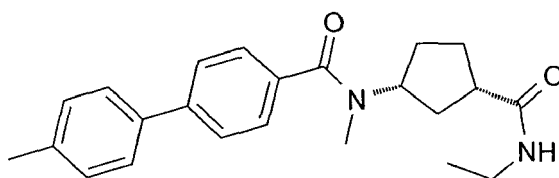
4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-diethylcarbamoyl-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A48")



CL/EM: M+H 420;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,45 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 2H), 4,95, 4,04 (2x s, 1H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,30 - 3,11 (m, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,09 - 1,53 (m, 6H), 1,21 - 0,84 (m, 6H);

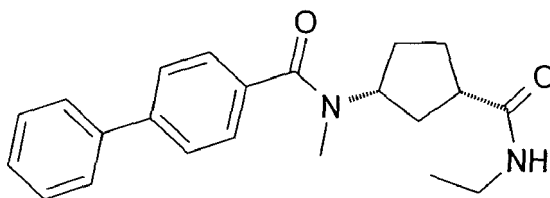
((1R,3S)-3-ethylcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-metil-bifenil-4-carboxílico ("A49")



CL/EM: M+H 365;

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,73 (s, 1H; NH), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,83, 4,09 (2x s, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,05 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

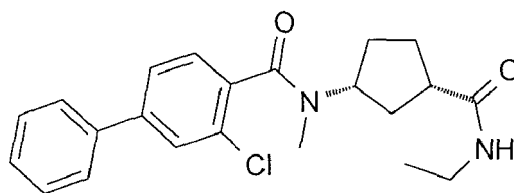
((1R,3S)-3-ethylcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido bifenil-4-carboxílico ("A50")



CL/EM: M+H 351;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,81 - 7,63 (m, 5H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,84, 4,08 (2x s, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,88 (s. a, 3H), 2,05 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

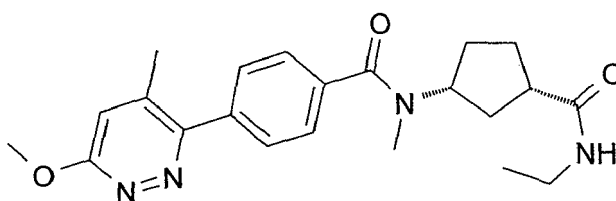
((1R,3S)-3-ethylcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido 3-cloro-bifenil-4-carboxílico ("A51")



CL/EM: M+H 385;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,65 (m, 4H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41 (q, $J = 7,4, 6,8$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,95, 3,82 (2x m, 1H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,94, 2,72 (2x s, 3H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 2,65, 2,41 (2x m, 1 H razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 2,02 - 1,50 (m, 6H), 1,07 - 0,91 (m, 3H);

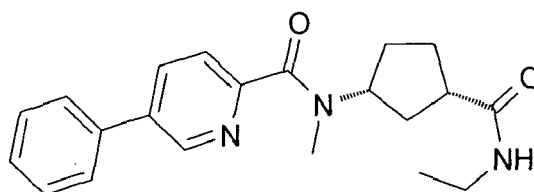
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-4-(6-metoxi-4-metil-piridazin-3-il)-N-metil-benzamida ("A52")



CL/EM: M+H 397;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,74 (s, 1H; NH), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,87, 4,04 (2x s, 1H, razón=1:1,2, mezcla de rotámeros), 4,06 (s, 3H), 3,06 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04 - 1,55 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

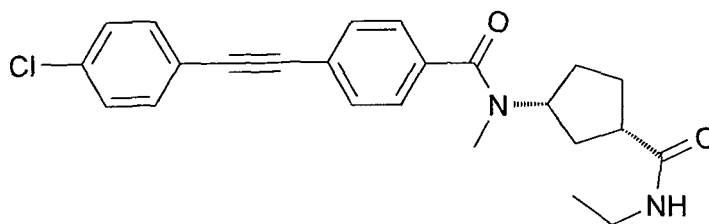
((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico ("A53")



15 CL/EM: M+H 352;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,89 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,69 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H; NH), 7,66 - 7,57 (m, 1 H), 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,93, 4,132 (2x m, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,17 - 2,97 (m, 2H), 2,94, 2,86 (2x s, 3H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros; N-CH_3), 2,64, 2,41 (2x m, 1H razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 2,10 - 1,49 (m, 6H), 1,08 - 0,90 (m, 3H);

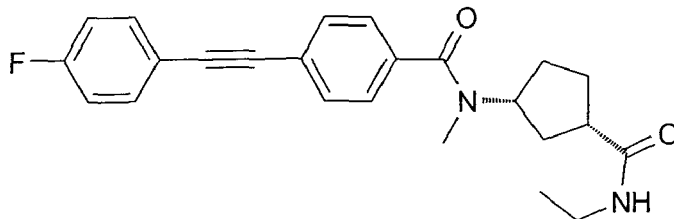
20 4-(4-cloro-feniletinil)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A54")



CL/EM: M+H 409;

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,73 (s, a, 1H; NH), 7,61 (t, $J = 8,2$ Hz, 4H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,86, 3,95 (2x s, a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,86 (s, a, 3H), 2,56, 2,43 (2x s, a, 1H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 2,08 - 1,46 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

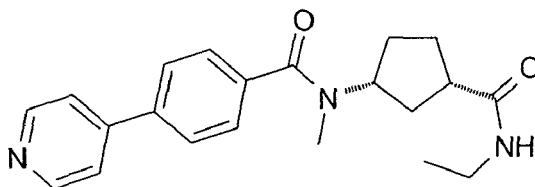
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(4-fluoro-feniletinil)-N-metil-benzamida ("A55")



CL/EM: M+H 393;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,73 (s. a, 1 H; NH), 7,64 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,87, 3,94 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,86 (s. a, 3H), 2,56, 2,43 (2x s. a, 1H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 2,11 - 1,50 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida ("A56")

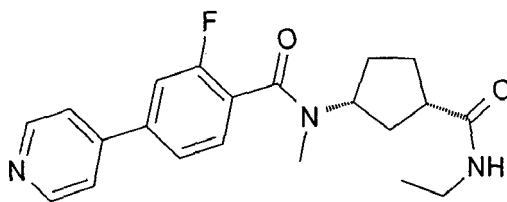


10

CL/EM: M+H 352;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,66 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,82 - 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,87, 4,04 (2x s, 1H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89 (s. a, 3H), 2,13 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2-fluoro-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida ("A57")

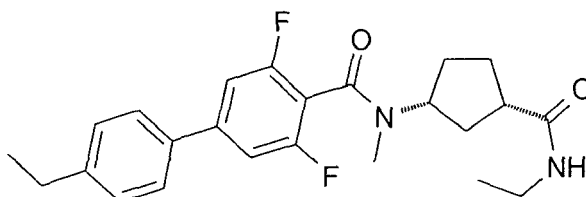


15

CL/EM: M+H 370;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,67 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,74 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H; NH), 7,50 (q, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,93, 3,92 (2x p, $J = 8,2$ Hz, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,17 - 2,97 (m, 2H), 2,94, 2,78 (2x s, 3H), 2,65, 2,40 (2x m, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 2,09 - 1,51 (m, 6H), 1,07 - 0,91 (m, 3H);

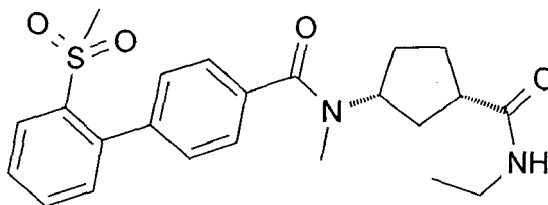
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-etil-3,5-difluoro-bifenil-4-carboxílico ("A58")



CL/EM: M+H 415;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,84 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (dd, $J = 9,3, 2,9$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,93, 3,99 (2x m, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,96, 2,81 (2x s, 3H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 2,66 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,04 - 1,54 (m, 6H), 1,28 - 1,17 (m, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 3H);

((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-metanosulfonil-bifenil-4-carboxílico ("A59")

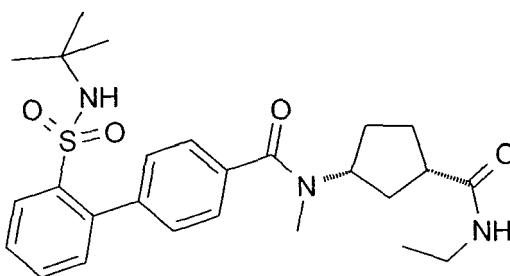


5

CL/EM: M+H 429;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,11 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1 H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,70 (td, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,31 (m, 5H), 3,06 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,87, 4,02 (2x s. a, 1H, razón=1:1,4, mezcla de rotámeros), 2,94 - 2,78 (m, 6H), 2,09 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

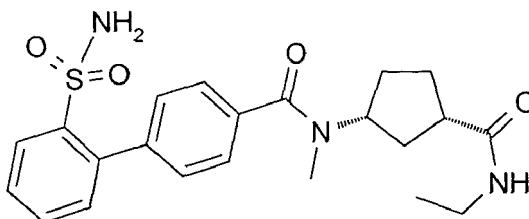
10 ((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-terc-butilsulfamoil-bifenil-4-carboxílico ("A60")



CL/EM: M+H 486;

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,11 - 7,98 (m, 1 H), 7,75 (s, 1H; NH), 7,65 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1 H), 7,58 (td, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1 H; NH), 4,82, 4,13 (2x s. a, 1H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,04 - 1,48 (m, 6H), 1,05 - 0,92 (m, 12H);

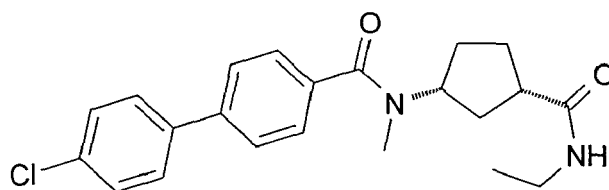
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico ("A61")



CL/EM: M+H 430;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,05 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H; NH), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 2H), 4,87, 4,13 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,02 - 1,55 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

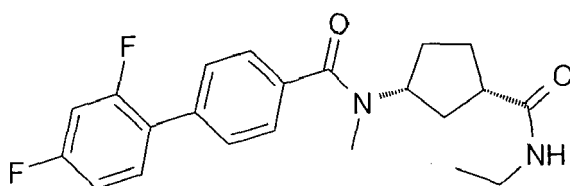
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico ("A62")



CL/EM: M+H 385;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,80 - 7,69 (m, 5H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,84, 4,08 (2x s. a, 1 H, razón=1:2,1, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,09 - 1,50 (m, 6H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

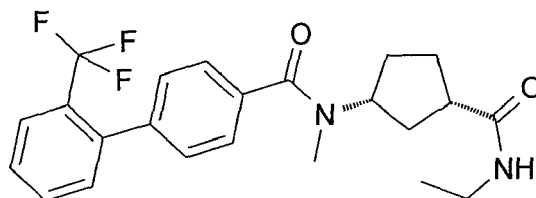
((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico ("A63")



CL/EM: M+H 387;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,75 (s, 1H; NH), 7,65 (td, $J = 8,9, 6,6$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,40 (ddd, $J = 11,6, 9,3, 2,6$ Hz, 1 H), 7,23 (td, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H), 4,84, 4,08 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,04 - 1,57 (m, 6H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico ("A64")

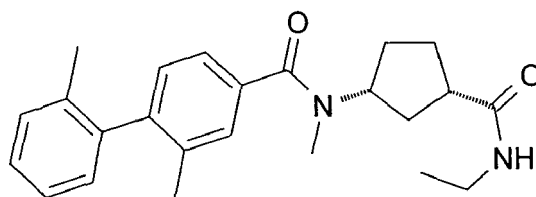


15

CL/EM: M+H 419;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,88, 4,05 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,02 - 1,56 (m, 6H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2,2'-dimetil-bifenil-4-carboxílico ("A65")

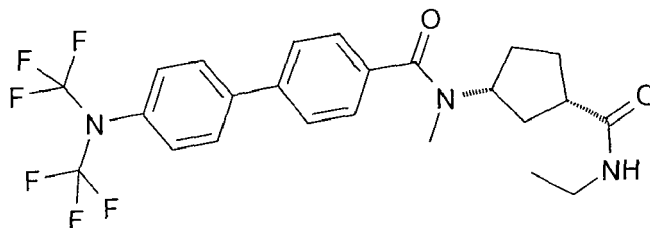


20

CL/EM: M+H 379;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,77 (s, 1H; NH), 7,39 - 7,16 (m, 5H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 4,87, 4,14 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,58 (m, 6H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

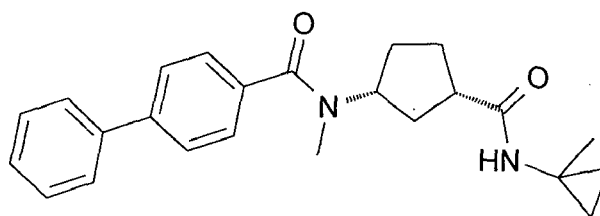
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-(bis-trifluorometil-amino)-bifenil-4-carboxílico ("A66")



CL/EM: M+H 502;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H; NH), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,82, 4,04 (2x s. a, 1H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,07 - 1,54 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

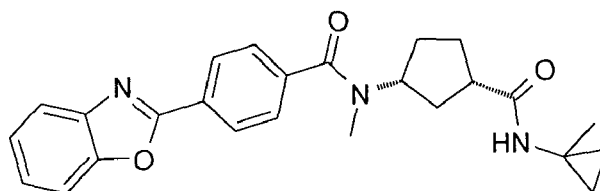
Metil-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-amida del ácido bifenil-4-carboxílico ("A67")



CL/EM: M+H 377;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,95 (s, 1H; NH), 7,75 - 7,67 (m, 4H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,83, 4,05 (2x s. a, 1H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 2,88 (s, 3H), 2,47 - 2,23 (m, 1 H), 2,11 - 1,45 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,64 - 0,41 (m, 4H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida ("A68")

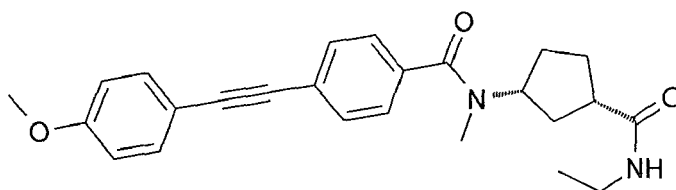


15

CL/EM: M+H 418;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H; NH), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 4,86, 3,96 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 2,90 (s, 3H), 2,45 - 2,23 (m, 1 H), 2,09 - 1,42 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,66 - 0,36 (m, 4H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(4-metoxi-feniletinil)-N-metil-benzamida ("A69")



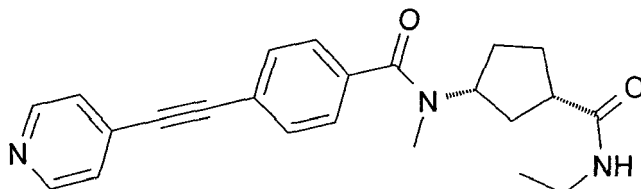
20

CL/EM: M+H 405;

ES 2 608 355 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,73 (s, 1 H; NH), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,84, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 3,80 (s, 3H; CH₃O), 3,05 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,01 - 1,49 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-piridin-4-iletinil-benzamida ("A70")

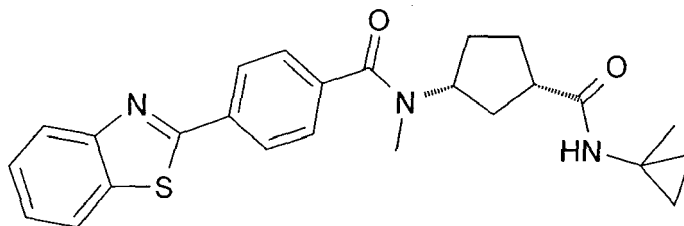


5

CL/EM: M+H 376;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,73 (s, 1 H; NH), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,83, 3,94 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,86 (s. a, 3H), 2,10 - 1,49 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

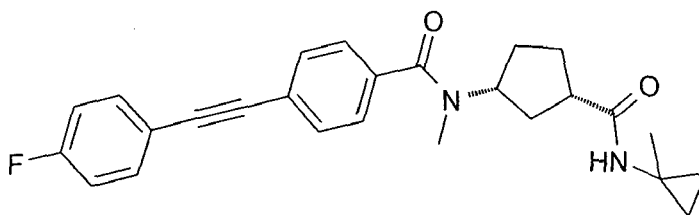
10 4-benzotiazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida ("A71")



CL/EM: M+H 434;

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H; NH), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,84, 3,97 (2x s. a, 1H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 2,90 (s. a, 3H), 2,00 - 1,58 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,66 - 0,40 (m, 4H);

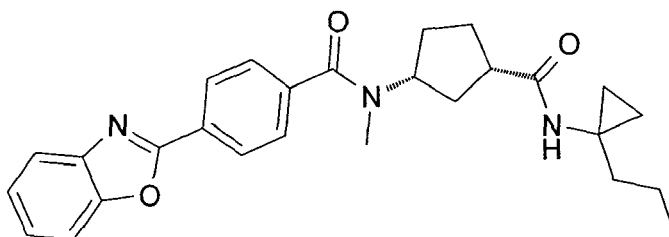
4-(4-fluoro-feniletinil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida ("A72")



CL/EM: M+H 419;

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,94 (s, 1H; NH), 7,68 - 7,56 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,83, 3,92 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,3, mezcla de rotámeros), 2,86 (s, 3H), 1,99 - 1,48 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,64 - 0,39 (m, 4H);

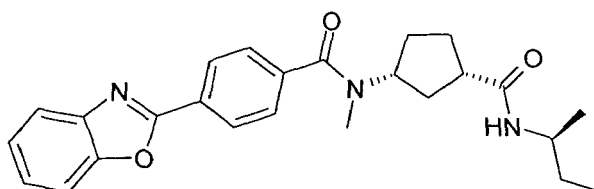
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-propil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida ("A73")



CL/EM: M+H 446;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (s. a, 1H; NH), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 4,86, 3,95 (2x m, 1 H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 2,39 (s. a, 1 H), 2,02 - 1,53 (m, 6H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,60 - 0,39 (m, 4H);

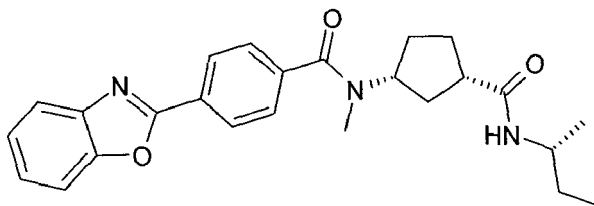
4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[[1 S)-1-metilpropil]-carbamoil]ciclopentil]benzamida ("A74")



CL/EM: M+H 420;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 14,4, 7,3$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1 H; NH), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 4,85, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,65 (dt, $J = 13,6, 6,7$ Hz, 1H), 2,91 (s. a, 3H), 2,11 - 1,50 (m, 6H), 1,36 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[[1R)-1-metilpropil]-carbamoil]ciclopentil]benzamida ("A75")

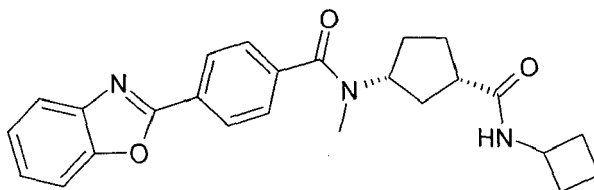


15

CL/EM: M+H 420;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 14,4, 7,3$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1 H; NH), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 4,85, 3,97 (2x s. a, 1H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,65 (dt, $J = 13,6, 6,7$ Hz, 1H), 2,91 (s. a, 3H), 2,11 - 1,50 (m, 6H), 1,36 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

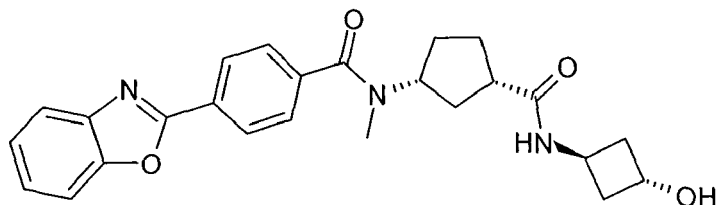
4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(ciclobutilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A76")



CL/EM: M+H 418;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (s, 1 H; NH), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,86, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 4,17 (h, J = 8,2 Hz, 1 H), 2,90 (s. a, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,48 (m, 10H);

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-[(trans-3-hidroxiciclobutil)-carbamoil]ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A77")



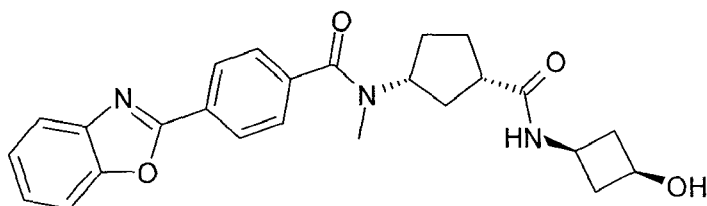
5

CL/EM: M+H 434;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1 H; NH), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,89, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 4,22 (dt, J = 13,0, 3,8 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,90 (s. a, 3H), 2,19 - 1,95 (m, 4H), 1,99 - 1,53 (m, 6H);

10

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-[(cis-3-hidroxiciclobutil)-carbamoil]ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A78")

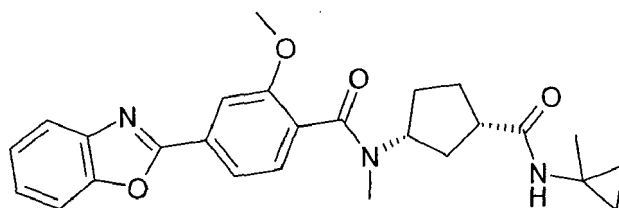


CL/EM: M+H 434;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1 H; NH), 7,83 (dd, J = 13,8, 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 5,7 Hz, 1H; OH), 4,88, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,77 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 (h, J = 8,5 Hz, 1 H), 2,90 (s. a, 3H), 2,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 - 1,49 (m, 8H);

15

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-metoxi-N-metil-N-[(1 R,3S)-3-[(1-metilciclopropil)carbamoil]ciclopentil]benzamida ("A79")



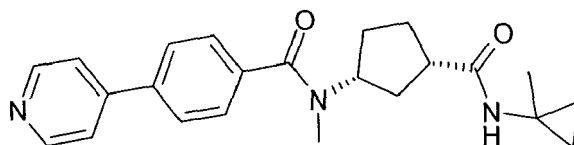
20

CL/EM: M+H 448;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,92, 7,89 (2x s, 1H, NH; razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 7,87 - 7,75 (m, 4H), 7,45 (pd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 4,91, 3,80 (2x m, 1H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros) 3,97 - 3,90 (m, 3H), 2,90, 2,69 (2x s, 3H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 1,96 - 1,46 (m, 6H), 1,29 - 1,19 (m, 3H), 0,65 - 0,39 (m, 4H);

25

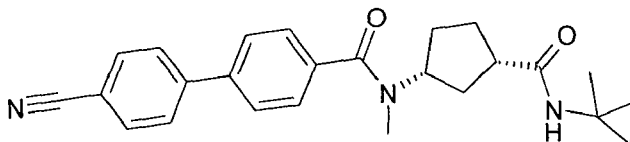
N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metilciclopropil)carbamoil]ciclopentil]-4-(4-piridil)benzamida ("A80")



CL/EM: M+H 378;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,66 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H; NH), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,85, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 2,88 (s. a, 3H), 2,08 - 1,45 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,64 - 0,41 (m, 4H);

5 4-(4-cianofenil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metilciclopropil)-carbamoi]ciclopentil]benzamida ("A81")

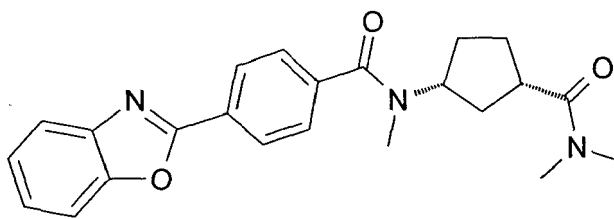


CL/EM: M+H 402;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,97 - 7,90 (m, 5H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,88 (s. a, 3H), 4,82, 4,02 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 2,08 - 1,45 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,63 - 0,40 (m, 4H);

10

4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-dimetilcarbamoi-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A82")

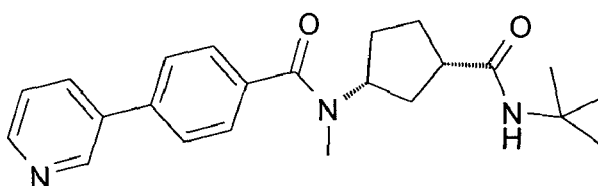


CL/EM: M+H 392;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,83 (ddd, $J = 12,4, 7,0, 1,6$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 4,92, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:2,5, mezcla de rotámeros), 3,16 - 2,83 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,10 - 1,57 (m, 6H);

15

N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoi)-ciclopentil]-4-piridin-3-il-benzamida ("A83")

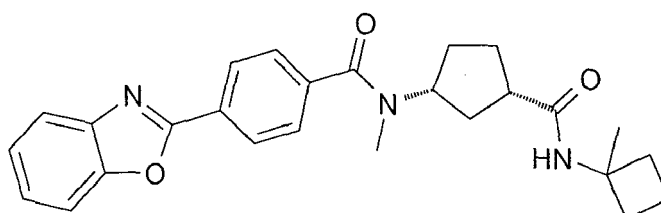


CL/EM: M+H 378;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,93 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1 H), 8,60 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 8,12 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,7$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1H; NH), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,59 - 7,33 (m, 3H), 4,83, 4,04 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 2,88 (s, 3H), 1,98 - 1,53 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,64 - 0,41 (m, 4H);

20

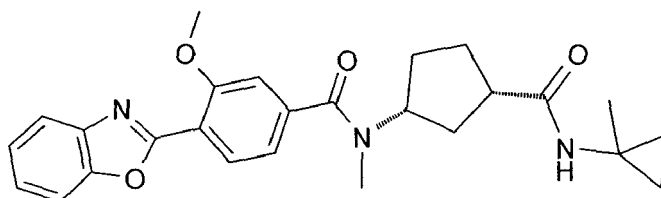
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclobutilcarbamoi)-ciclopentil]-benzamida ("A84")



CL/EM: M+H 432;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (s, 1H; NH), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 2,90 (s. a, 3H), 4,84, 3,95 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,60 (m, 10H), 1,34 (s, 3H);

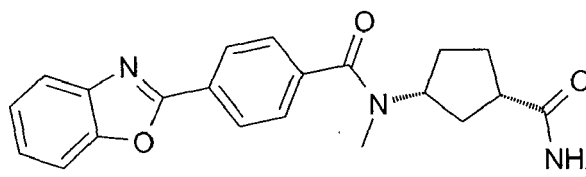
- 5 4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-N-metil-N-((1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropil-carbamoil)-ciclopentil)-benzamida ("A85")



CL/EM: M+H 448;

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H; NH), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,89, 4,02 (2x s. a, 1H, razón=1:1,4, mezcla de rotámeros), 2,92 (s. a, 3H), 2,11 - 1,55 (m, 6H), 1,26 (s, 3H), 0,66 - 0,37 (m, 4H);

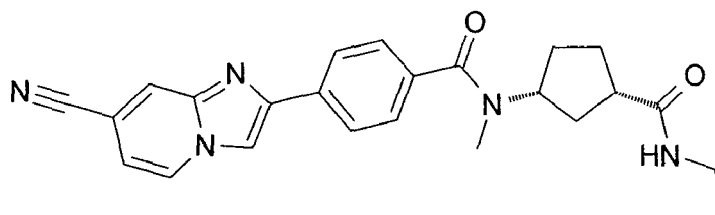
- 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-carbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A86")



CL/EM: M+H 364;

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,83 (ddd, $J = 13,1, 7,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 2H), 7,23 (s, 1 H; NH), 6,74 (s, 1 H; NH), 4,89, 3,99 (2x s. a, 1 H, razón=1:2,0, mezcla de rotámeros), 2,91 (s. a, 3H), 2,45 (s. a, 1 H), 2,15 - 1,51 (m, 6H);

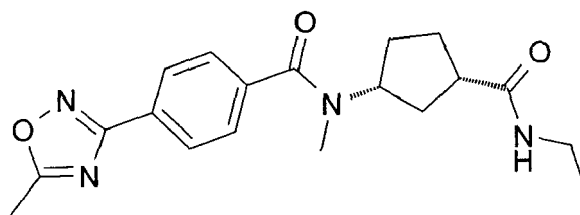
- 4-(7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A87")



CL/EM: M+H 416;

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,72 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1 H; NH), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 7,0, 1,6$ Hz, 1 H), 4,85, 4,07 (2x s. a, 1H, razón=1:2,0, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88 (s. a, 3H), 2,01 - 1,51 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

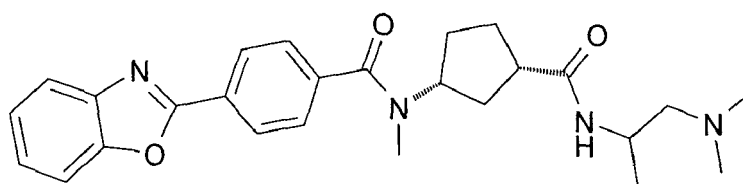
- N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida ("A88")



CL/EM: M+H 357;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (s, 1 H; NH), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,88, 3,96 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89 (s. a, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,42 (s. a, 1 H), 2,06 - 1,49 (m, 6H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

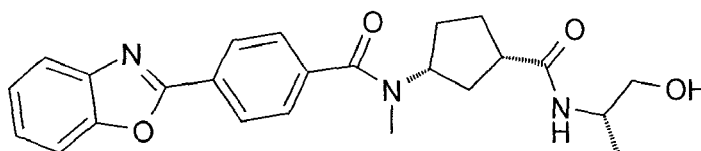
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-dimetilamino-1-metil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A89")



CL/EM: M+H 449;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 + CF $_3$ COOD) δ [ppm] 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 4,95, 4,09 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 4,35 - 4,17 (m, 1 H), 3,13 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,18 - 1,60 (m, 6H), 1,19 - 1,03 (m, 3H);

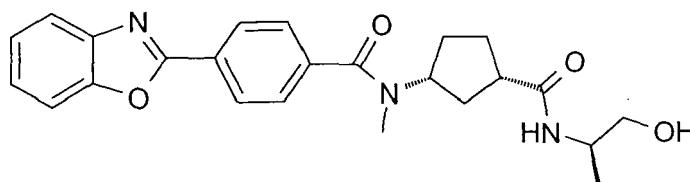
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A90")



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 4,88, 3,99 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 4,61 (t, J = 5,4 Hz, 1 H; OH), 3,85 - 3,64 (m, 1 H), 3,40 - 3,29 (m, 1 H), 3,26 - 3,12 (m, 1 H), 2,91 (s. a, 3H), 2,15 - 1,45 (m, 6H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H);

CL/EM: M+H 422;

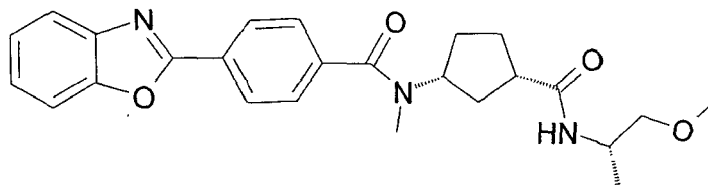
20 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A91")



CL/EM: M+H 422;

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 4,88, 3,99 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 4,61 (t, J = 5,4 Hz, 1 H; OH), 3,85 - 3,64 (m, 1 H), 3,40 - 3,29 (m, 1 H), 3,26 - 3,12 (m, 1 H), 2,91 (s. a, 3H), 2,15 - 1,45 (m, 6H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H);

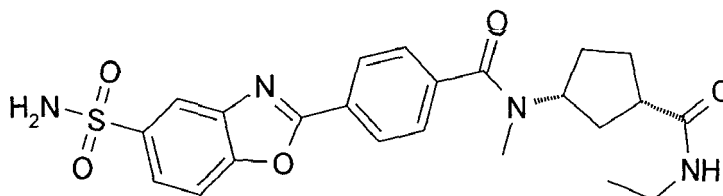
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoi)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A92")



CL/EM: M+H 436;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,71 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (pd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 4,87, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,9, mezcla de rotámeros), 3,91 (p, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,27 - 3,24 (m, 1 H), 3,24 (s, 3H; CH_3O), 3,15 (dd, $J = 9,4, 6,1$ Hz, 1 H), 2,89 (s. a, 3H), 2,08 - 1,53 (m, 6H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);

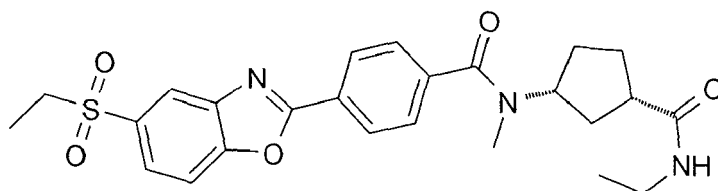
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoi)-ciclopentil)-N-metil-4-(5-sulfamoi)-benzoxazol-2-il)-benzamida ("A93")



CL/EM: M+H 471;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,93 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1H; NH), 7,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,47 (s, 2H; NH2), , 1 H; NH), 7,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,90, 3,97 (2x m, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,92 (bt. s, 3H), 2,42 (s. a, 1 H), 2,12 - 1,46 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

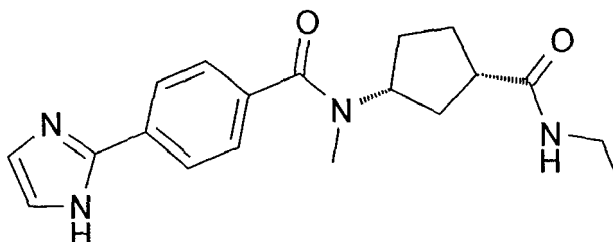
15 4-(5-etanosulfonil)-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoi)-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A94")



CL/EM: M+H 484;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 7,72 (s. a, 1 H; NH), 7,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,90, 3,97 (2x m, 1H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 3,39 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,06 (p, $J = 6,9, 6,5$ Hz, 2H), 2,92 (s. a, 3H), 2,41 (s. a, 1H), 2,07 - 1,50 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

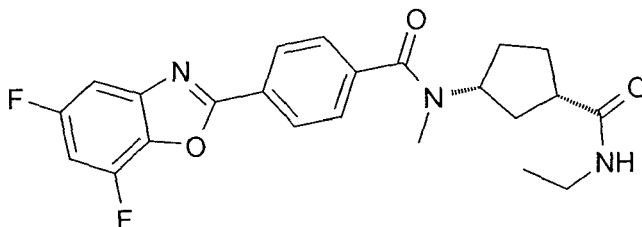
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoi)-ciclopentil)-4-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-benzamida ("A95")



CL/EM: M+H 341;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12,59 (s, 1 H; NH), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1 H; NH), 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,85, 4,05 (2x s. a, 1 H, razón=1:2,0, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88 (s. a, 3H), 2,46 (s. a, 1 H), 2,00 - 1,55 (m, 6H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

4-(5,7-difluoro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A96")

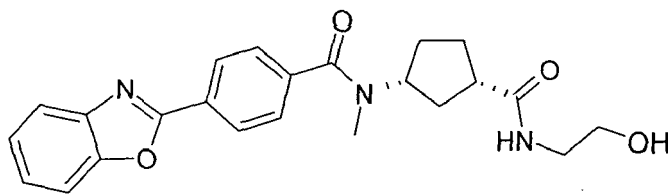


5

CL/EM: M+H 428;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H; NH), 7,66 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 7,51 (td, $J = 10,3, 2,3$ Hz, 1 H), 4,89, 3,96 (2x m, 1 H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,05 (q, $J = 7,0, 5,9$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,43 (s. a, 1 H), 2,09 - 1,48 (m, 6H), 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

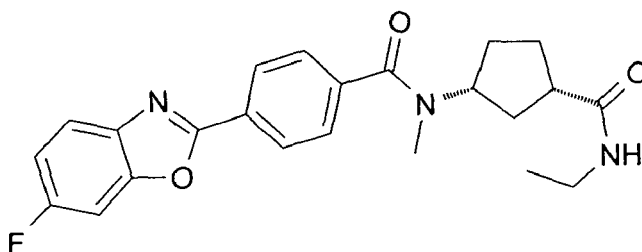
10 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A97")



CL/EM: M+H 407;

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1 H; NH), 7,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,53 - 7,39 (m, 2H), 4,63 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H; OH), 4,91, 4,00 (2x m, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,39 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,12 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,92 (s. a, 3H), 2,19 - 1,47 (m, 6H);

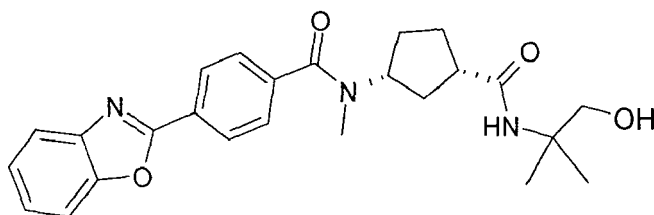
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida ("A98")



CL/EM: M+H 410;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 8,8, 5,0$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H; NH), 7,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,31 (ddd, $J = 9,9, 8,9, 2,5$ Hz, 1 H), 4,89, 3,97 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,07 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

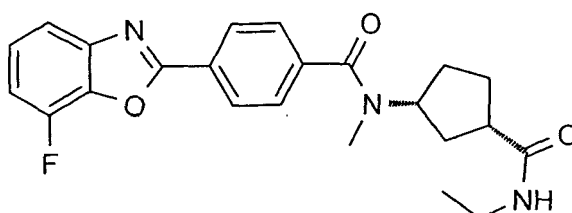
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A99")



CL/EM: M+H 436;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,20 (s, 1 H; NH), 4,83 (s, 1 H; OH), 4,86, 3,97 (2x m, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,38 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,12 - 1,46 (m, 6H), 1,17 (s, 6H);

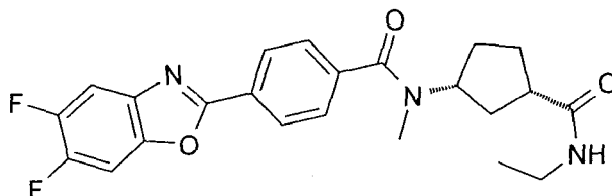
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(7-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida ("A100")



CL/EM: M+H 410;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1 H; NH), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 4,89, 3,98 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,42 (s. a, 1 H), 2,07 - 1,52 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

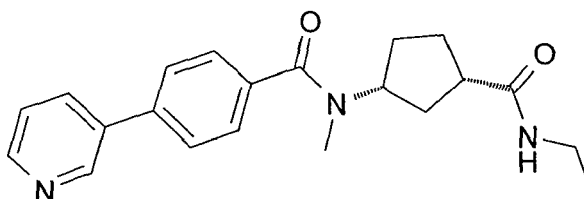
4-(5,6-difluoro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A101")



CL/EM: M+H 428;

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,14 (dd, $J = 9,8, 6,9$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 10,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1 H; NH), 7,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,89, 3,97 (2x s. a, 1H, razón=1:1,5, mezcla de rotámeros), 3,05 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,91 (s. a, 3H), 2,42 (s. a, 1 H), 2,12 - 1,46 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

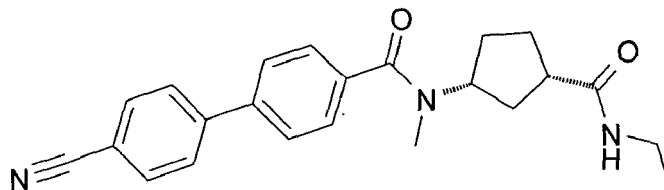
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-piridin-3-il-benzamida ("A 102")



CL/EM: M+H 352;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,12 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1 H; NH), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 4,84, 4,07 (2x s. a, 1 H, razón=1:2,0, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,89 (b. s, 3H), 2,00 - 1,55 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

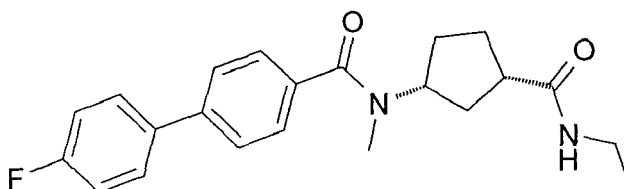
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico ("A103")



CL/EM: M+H 376;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,99 - 7,91 (m, 4H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1 H; NH), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,87, 4,05 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (s. a, 3H), 2,01 - 1,59 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

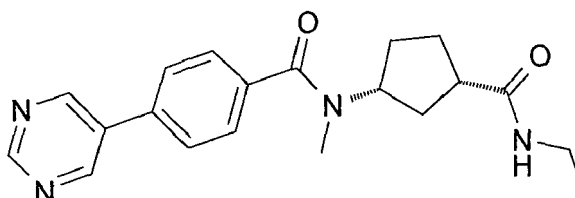
((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico ácido ("A104")



CL/EM: M+H 369;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,85 - 7,67 (m, 5H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,82, 4,07 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros), 3,07 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89 (s. a, 3H), 1,98 - 1,51 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

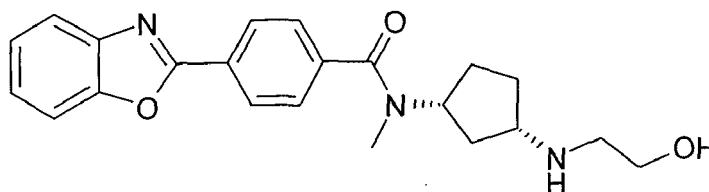
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-pirimidin-5-il-benzamida ("A105")



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,21 (s, 1 H), 9,19 (s, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1 H; NH), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,85,4,03 (2x s. a, 1H, razón=1:1,7, mezcla de rotámeros), 3,18 - 2,97 (m, 2H), 2,89 (s. a, 3H), 1,99 - 1,52 (m, 6H), 1,11 - 0,89 (m, 3H);

CL/EM: M+H 353;

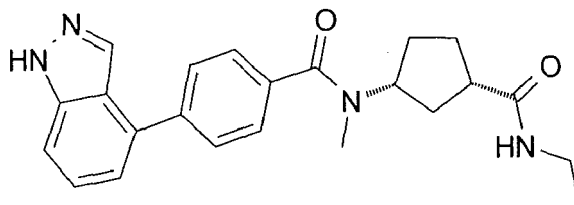
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A106")



20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,78 (s, 1 H; NH), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 4,89, 4,00 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,8, mezcla de rotámeros), 4,63 (t, J = 5,4 Hz, 1 H; OH), 3,39 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,12 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,92 (s. a, 3H), 2,11-1,50 (m, 6H);

CL/EM: M+H 408;

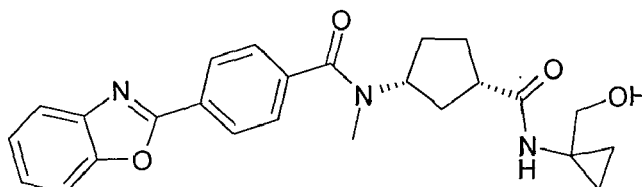
N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(1H-indazol-4-il)-N-metil-benzamida ("A107")



CL/EM: M+H 391;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 13,25 (s, 1H; NH), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1 H; NH), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1 H), 7,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,85, 4,16 (2x s. a, 1 H, razón=1:2,4, mezcla de rotámeros), 3,06 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,04 - 1,58 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(1-hidroxi-metil-ciclopropil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A108")



CL/EM: M+H 434;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,04 (s, 1 H; NH), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 4,86, 3,96 (2x s. a, 1 H, razón=1:1,6, mezcla de rotámeros) 4,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H; OH), 3,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,90 (s. a, 3H), 2,42 (s. a, 1 H), 2,11 - 1,47 (m, 6H), 0,65 (s, 2H), 0,52 (s, 2H).

Datos farmacológicos

15 Tabla 2. Inhibición de FASN

de algunos compuestos representativos de fórmula I

N.º del compuesto	Cl ₅₀ de FASN (ensayo enzimático)	N.º del compuesto	Cl ₅₀ de FASN (ensayo enzimático)
"A1"	A	"A61"	A
"A2"	A	"A62"	A
"A3"		"A63"	A
"A4"	B	"A64"	A
"A5"	A	"A65"	A
"A6"	A	"A66"	
"A7"	A	"A67"	A
"A8"		"A68"	A
"A9"		"A69"	A
"A11"	A	"A70"	A
"A44"	A	"A71"	A
"A45"	A	"A72"	A
"A46"	A	"A73"	B
"A47"	B	"A74"	A
"A48"	B	"A75"	A
"A49"	A	"A76"	A
"A50"	A	"A77"	A
"A51"	A	"A78"	A
"A52"	C	"A79"	B
"A53"	A	"A80"	A
"A54"	A	"A81"	A

N.º del compuesto	Cl ₅₀ de FASN (ensayo enzimático)	N.º del compuesto	Cl ₅₀ de FASN (ensayo enzimático)
"A55"	A	"A82"	B
"A56"	A	"A83"	A
"A57"	A	"A84"	A
"A58"	A	"A85"	A
"A59"	A	"A86"	B
"A60"	C	"A87"	B
"A88"	C	"A101"	A
"A90"	B	"A102"	A
"A91"	A	"A103"	A
"A92"	B	"A104"	A
"A93"	C	"A106"	A
"A96"	A	"A107"	A
"A97"	A	"A108"	B
"A98"	A		
"A99"	B		
"A100"	A		

Cl₅₀: < 0,3 µM = A 0,3 - 3 µM = B 3-50 µM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Disolución

- 15 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de 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 destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se lleva la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de 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 de manera convencional para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

- 25 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

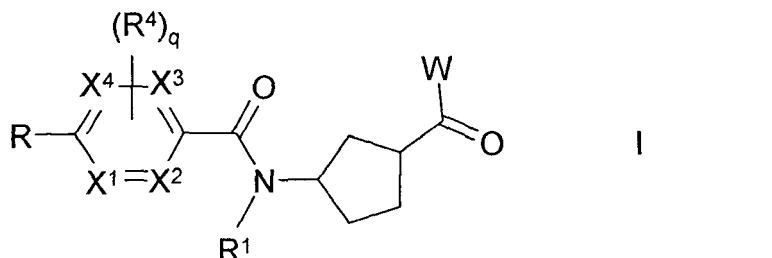
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

5 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos veces, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

- 5 R indica Ar, Het, $-C\equiv C-Ar$ o $-C\equiv C-Het$,
- W indica $NR^2R^{2'}$ o Het^1 ,
- R^1 indica A, $[C(R^3)_2]_nAr^1$ o $[C(R^3)_2]_nCyc$,
- $R^2, R^{2'}$ cada uno, independientemente entre sí, indican H, A o $[C(R^3)_2]_nCyc$,
- R^4 indica H, F, Cl, a, OH, CN, NO_2 , A', OA', SA', SO_2Me , COA', $CONH_2$, $CONHA'$ o $CONA'_2$,
- 10 X^1, X^2, X^3, X^4 cada uno, independientemente entre sí, indican CH o N,
- A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un doble enlace y/o uno o dos grupos no adyacentes de CH- y/o CH_2 , pueden reemplazarse con N-, O- y/o S-átomos y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse con R^5 ,
- 15 Cyc indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C, estando no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A,
- A' indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse con F,
- R^5 indica F, Cl u OH,
- 20 Ar indica fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, Ar^1 , $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $N(R^3)_2COA$, NR^3SO_2A , $[C(R^3)_2]_pSO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$ y/o COA,
- 25 Ar^1 indica fenilo o naftilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $N(R^3)_2COA$, NR^3SO_2A , $[C(R^3)_2]_pSO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$ y/o COA,
- R^3 indica H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C,
- Het indica un heterociclo mono- o bicíclico saturado, no saturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOA'$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR_3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $COHet^1$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),
- 30 Het¹ indica un heterociclo mono- o bicíclico saturado, no saturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR_3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),
- 35

- Hal indica F, Cl, Br o I,
- m indica 1, 2 ó 3,
- n indica 0, 1 ó 2,
- p indica 0, 1, 2, 3 ó 4,
- 5 q indica 0, 1, 2 ó 3,
- con la condición de que solo uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ indican N,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que
- 10 R⁴ indica H, F, Cl, OA' o A',
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
- 15 A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/o O y/o además 1-7 átomos de H pueden reemplazarse con R⁵,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que
- 20 Ar indica fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con O[C(R³)₂]_nHet¹, Ar¹, A, CN y/o [C(R³)₂]_pOR³,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que
- 25 Ar¹ indica fenilo o naftilo,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-5, en los que
- 30 Het indica un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_nOA', S(O)_nA, CN, SO₂N(R³)₂ y/o COHet¹;
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6, en los que
- 35 Het¹ indica un heterociclo saturado monocíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N,O y/o S, estando no sustituido o mono- o disustituido con A;
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-7, en los que

Het indica 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, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOA'$, $S(O)_nA$, CN, $SO_2N(R^3)_2$ y/o $COHet^1$,

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

10 9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-8, en los que

Het¹ indica pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo o tetrahidropirranilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con A;

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

10. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-9, en los que

R indica Ar, Het, $-C\equiv C-Ar$ o $-C\equiv C-Het$,

W indica $NR^2R^{2'}$ o Het¹,

R¹ indica A, $[C(R^3)_2]_nAr^1$ o $[C(R^3)_2]_nCyc$,

20 R², R^{2'} cada uno, independientemente entre sí, indican H, A o $[C(R^3)_2]_nCyc$,

R⁴ indica H, F, Cl, OA' o A',

X¹, X², X³, X⁴ cada uno, independientemente entre sí, indican CH o N,

25 A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/u O y/o además 1-7 átomos de H pueden reemplazarse con R⁵,

Cyc indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C, estando no sustituido o monosustituido con OH o A,

A' indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en los que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse con F,

R⁵ indica F, Cl u OH,

30 Ar indica fenilo, estando no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, Ar¹, A, CN y/o $[C(R^3)_2]_pOR^3$,

Ar¹ indica fenilo o naftilo,

R³ indica H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C,

35 Het indica 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, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOA'$, $S(O)_nA$, CN, $SO_2N(R^3)_2$ y/o $COHet^1$,

40 Het¹ indica pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo o

tetrahidropiraniolo, estando cada uno de los cuales no sustituido o mono- o disustituido con A;

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 ó 2,

p indica 0, 1, 2, 3 ó 4,

5 q indica 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que solo uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ indican N,

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

11. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionado del grupo

N.º	Nombre
"A1"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A2"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
"A3"	4-benzotiazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A4"	((1R,3S)-3-etilcarbamoilciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico
"A5"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-isopropilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A6"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-ciclopropilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A7"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-ciclopentilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A8"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclohexilmetil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A9"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopentil]-benzamida
"A10"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1S,3R)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A11"	4-(1H-bencimidazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A12"	4-benzoxazol-2-il-N-etil-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-benzamida
"A13"	4-benzoxazol-2-il-N-bencil-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-benzamida
"A14"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-oxazol[5,4-b]piridin-2-il-benzamida
"A15"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-oxazol[5,4-c]piridin-2-il-benzamida
"A16"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico
"A17"	((1R,3S)-3-etilcarbamoilciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bifenil-4-carboxílico
"A18"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2-fluoro-N-metil-benzamida
"A19"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida
"A20"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2,6-difluoro-N-metil-benzamida
"A21"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-trifluorometoxi-benzoxazol-2-il)-benzamida
"A22"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-3-trifluorometil-berizamida
"A23"	4-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A24"	N-((1 R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-naftalen-2-il-benzamida
"A25"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-isoquinolin-6-il-N-metil-benzamida
"A26"	4-benzofuran-5-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A27"	N-((1 R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(1-metil-1 H-benzoimidazol-5-il)-benzamida
"A28"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A29"	4-benzoxazol-2-il-N-ciclopropilmetil-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-benzamida
"A30"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(1H-indol-2-il)-N-metil-benzamida
"A31"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-benzoxazol-2-il]-benzamida
"A32"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclopentilmetil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A33"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(oxetan-3-ilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A34"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-carbamoil)-ciclopentil)-benzamida
"A35"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-carbamoil)-ciclopentil)-benzamida
"A36"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxi-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A37"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(R)-(tetrahidrofuran-3-il)carbamoil]-ciclopentil)-benzamida
"A38"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)carbamoil]-ciclopentil)-benzamida

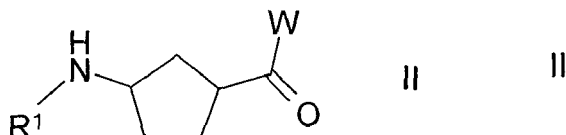
N.º	Nombre
"A39"	6-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-nicotinamida
"A40"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 5-benzoxazol-2-il-piridin-2-carboxílico
"A41"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(5-metoxi-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida
"A42"	4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A43"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-il)-benzamida
"A44"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3R)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A45"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-3-metoxi-N-metil-benzamida
"A46"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2-metoxi-N-metil-benzamida
"A47"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(etil-metil-carbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A48"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-dietilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A49"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-metil-bifenil-4-carboxílico
"A50"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido bifenil-4-carboxílico
"A51"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 3-cloro-bifenil-4-carboxílico
"A52"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(6-metoxi-4-metil-piridazin-3-il)-N-metil-benzamida
"A53"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico
"A54"	4-(4-cloro-feniletinil)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A55"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(4-fluoro-feniletinil)-N-metil-benzamida
"A56"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida
"A57"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-2-fluoro-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida
"A58"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-etil-3,5-difluoro-bifenil-4-carboxílico
"A59"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-metansulfonil-bifenil-4-carboxílico
"A60"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-terc-butilsulfamoil-bifenil-4-carboxílico
"A61"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico
"A62"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico
"A63"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico
"A64"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico
"A65"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 2,2'-dimetil-bifenil-4-carboxílico
"A66"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metilamida del ácido 4'-(bis-trifluorometil-amino)-bifenil-4-carboxílico
"A67"	metil-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-amida del ácido bifenil-4-carboxílico
"A68"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A69"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(4-metoxi-feniletinil)-N-metil-benzamida
"A70"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-piridin-4-iletinil-benzamida
"A71"	4-benzotiazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A72"	4-(4-fluoro-feniletinil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metilciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A73"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-propil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A74"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1S)-1-metilpropil]carbamoil]ciclopentil]benzamida
"A75"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-metilpropil]carbamoil]ciclopentil]benzamida
"A76"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(ciclobutilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A77"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-[(trans-3-hidroxiciclobutil)carbamoil]ciclopentil]-N-metilbenzamida
"A78"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-[(cis-3-hidroxiciclobutil)carbamoil]ciclopentil]-N-metilbenzamida
"A79"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-metoxi-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metilciclopropil)carbamoil]ciclopentil]benzamida
"A80"	N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metilciclopropil)-carbamoil]ciclopentil]-4-(4-piridil)benzamida
"A81"	4-(4-cianofenil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metilciclopropil)carbamoil]ciclopentil]benzamida
"A82"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-dimetilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A83"	N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-4-piridin-3-il-benzamida
"A84"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metil-ciclobutilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A85"	4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(1-metilciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-benzamida
"A86"	4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-carbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A87"	4-(7-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A88"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida
"A89"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-dimetilamino-1-metil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-

N.º	Nombre
	metilbenzamida
"A90"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metilbenzamida
"A91"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((R)-2-hidroxi-1-metiletilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metilbenzamida
"A92"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metilbenzamida
"A93"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-(5-sulfamoil-benzoxazol-2-il)-benzamida
"A94"	4-(5-etanesulfonil-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A95"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-benzamida
"A96"	4-(5,7-difluoro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A97"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A98"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida
"A99"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metilbenzamida
"A100"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(7-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida
"A101"	4-(5,6-difluoro-benzoxazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-benzamida
"A102"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-piridin-3-il-benzamida
"A103"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico
"A104"	((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
"A105"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-N-metil-4-pirimidin-5-il-benzamida
"A106"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A107"	N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(1H-indazol-4-il)-N-metil-benzamida
"A108"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(1-hidroximetil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentil]-N-metilbenzamida

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

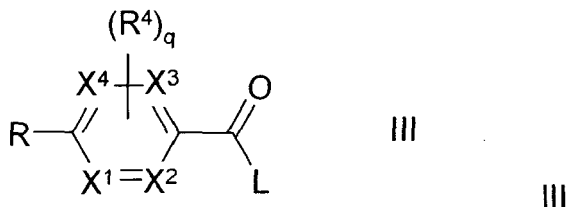
12. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-11 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

5



En la que R¹ y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



10 en la que R, R⁴, X¹, X², X³, X⁴ y q tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera reactiva o libre,

y/o

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

15 13. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y formas diferentes de inflamación.
- 5 15. Compuestos según la reivindicación 14 para el uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados en la sangre.
- 10 16. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.
17. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- 15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.