

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 875**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2014** **PCT/EP2014/000478**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14146747**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2014** **E 14708800 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2976328**

54 Título: **Derivados de piperazina como inhibidores de FASN**

30 Prioridad:

21.03.2013 EP 13001462

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

29.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STAEHLE, WOLFGANG;
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
FRIESE-HAMIM, MANJA;
LEUTHNER, BIRGITTA y
WIENKE, DIRK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 634 875 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 piperazina como inhibidores de FASN

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de piperazina que inhiben la actividad de la ácido graso sintasa (FASN; también abreviado como FAS), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procesos para su preparación, y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 La Ácido graso sintasa (FAS) es una enzima crucial para la lipogénesis endógena y juega un importante papel en la modulación de intermediarios claves del metabolismo celular de lípido y carbohidrato. FAS se expresa altamente en los tejidos con alta actividad metabólica (por ejemplo, hígado, tejido adiposo y cerebro) y hay buenas razones para creer que un inhibidor de FAS causaría efectos metabólicos beneficiosos en tejidos periféricos. Además, la inhibición de FAS en el hipotálamo puede dar como resultado ingestión de alimentos reducida. Se ha informado en la bibliografía que los inhibidores FAS irreversibles no específicos cerulenina y C-75 disminuyen los niveles cerebrales de neuropéptidos orexigénicos y disminuyen la ingestión de alimentos.

15 FAS también se expresa altamente en sebocitos humanos, las células productoras de lípidos 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 lípido por la glándula sebácea y se ha informado que los inhibidores de FAS de mamífero inhiben la producción de sebo en los sebocitos (documento US 2005/0053631). El acné no puede darse sin lípidos de sebo. Hay una necesidad médica no cubierta en el tratamiento del acné de agentes que reduzcan la producción de sebo.

20 Puesto que la síntesis de ácidos grasos en bacterias es fundamental para la supervivencia celular, la FAS bacteriana (sintasa tipo II) ha surgido como un objetivo potencial para la terapia antibacteriana. A diferencia de la mayoría de otras procariotas, la actividad de la ácido graso sintasa en micobacterias se lleva a cabo mediante una cadena peptídica multifuncional de alto peso molecular sencilla (sintasa tipo I) relacionada con la FAS de mamífero. La FAS tipo I micobacteriana se ha descrito como un objetivo potencial para la terapia antimicobacteriana, por ejemplo, el tratamiento de tuberculosis. Con un tercio de la población mundial estando infectada con el bacilo de la tuberculosis, y cepas resistentes a multifármacos de *Mycobacterium tuberculosis*, hay una alta necesidad médica de novedosas terapias para tuberculosis. (Silvana C. Ngo, y col.: "Inhibition of isolated *Mycobacterium tuberculosis* Fatty Acid Synthase I by Pyrazinamide Analogs"; *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 51,7 (2007) 2.430-2.435).

30 Recientemente, se ha considerado que los microdominios de membranas de orgánulo ricos en esfingomielina y colesterol (denominados "acumulaciones lipídicas") actúan como un almacén para el complejo de replicación del virus de la hepatitis C (VHC) (F. Amemiya, y col.: "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 la composición y/o distribución lipídica de la membrana pueden influir en la replicación vírica. En realidad, se ha mostrado que agentes relacionados con el metabolismo lipídico como ácidos grasos poliinsaturados o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) afectan la replicación del VHC genotipo 1 (dto). Estos agentes pueden atenuar la replicación de VHC por la destrucción de las acumulaciones lipídicas, según sus acciones farmacéuticas. Un mecanismo molecular alternativo posiblemente responsable para la inhibición de la replicación de VHC es mediante la alteración de la localización de proteínas hospedadoras por alteraciones en el anclaje lipídico (S.M. Sagan, y col.: "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 Sfil cultivadas fomentó la replicación de ARN de HVC (S.B. Kapadia, F.V. Chisari: "Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids". *PNAS* 102 (2005) 2.561-66). En línea con esto, se ha informado que la expresión de la ácido graso sintasa se incrementó en una línea celular de hepatoma humano tras la infección de VHC (W. Yang, y col.: "Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry". *Hepatology* 48,5 (2008) 1.396-1.403). Además, la inhibición de la biosíntesis de ácido graso por TOFA (un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa) o inhibidores de la ácido graso sintasa (cerulenina, C75) conducía a producción de VHC disminuida (dto).

50 El efecto de la actividad de la ácido graso sintasa (FAS) sobre la replicación o infección vírica parece no estar restringida a VHC, pero también se ha informado 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), virus de Epstein-Barr (Y. Li., y col.: "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) 4.197-4.206), virus del papiloma humano (L. Louw, y col.: "HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role- players". *Asia*

5 *Pac. J. Clin. Nutr.* 17 (S1) (2008) 208-211), coxsackievirus B3 (A. Rassmann, y col.: "The human fatty acid synthase: A new therapeutic target for coxsackievirus B3-induced diseases?" *Antiviral Research* 76 (2007) 150-158), virus del Sarcoma de Rous (H. Goldfine, y col.: "Effects of inhibitors of lipid synthesis on the replication of Rous Sarcoma Virus. A specific effect of cerulenin on the processing of major nonglycosylated viral structural proteins". *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240), así como el cytomegalovirus humano (CMVH), y virus de la gripe A (J. Munger, y col.: "Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy". *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1.179-1.186).

10 Tomado en conjunto, hay una evidencia creciente, que la actividad de la FAS del hospedador juega un importante papel en la infección vírica y la replicación vírica, sugiriendo FAS como un objetivo para la terapia antivírica. La expresión de FAS está fuertemente incrementada en muchos cánceres y hay evidencia de que se requiere síntesis de ácido graso eficiente para la supervivencia celular tumoral. Por lo tanto, se ha sugerido la inhibición de FAS como una nueva dirección para la oncología (*Expert Opin. Investig. Drugs* 16,1 (2007)1.817-1.829).

15 Los ácidos grasos tienen un papel fundamental en una diversidad de procesos celulares incluyendo construir bloques para las membranas, anclajes para dirigir las proteínas de membrana, precursores en la síntesis de segundos mensajeros lipídicos y como medio para almacenar energía, Menendez J.S. 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 se pueden obtener a partir de la dieta o se pueden sintetizar *de novo* a partir de los precursores de carbohidrato. La biosíntesis de los últimos se cataliza por la FAS homodimérica multifuncional. FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga usando acetil-CoA como un cebador (*primer*) y Malonil-Co-A como un donante de 2
20 carbono, y NADPH como equivalentes reductores (Wakil S.J., "Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase", 39: 1.045-1.053 (2004), Asturias F.J. y col., "Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase", *Nature Struct. Mol. Biol.* 12:225-232 (2005), Maier T, y col., "Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution", *Science* 311:1.258-1.262 (2006).

25 La síntesis de ácidos grasos *de novo* está activa durante la embriogénesis y en pulmones fetales en los que los ácidos grasos se usan para la producción de tensioactivo de pulmón. En adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales preferentemente adquieren ácidos grasos a partir de la dieta. Por lo tanto, el nivel de lipogénesis *de novo* y la expresión de enzimas lipogénicas es baja, Weiss L., y col., "Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase". *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367(9):905-912 (1986). Por el contrario, muchos tumores tienen altas tasas de síntesis de ácidos
30 grasos *de novo* Medes G., y col., "Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro", *Can. Res.*, 13:27-29, (1953). Actualmente se ha mostrado que FAS se sobreexpresa en numerosos tipos de cánceres incluyendo de próstata, ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón, Kuhajda F.P., "Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology", *Nutrition*; 16:202-208 (2000). Esta expresión y función diferencial de FAS en tumores y células normales proporcionan un
35 planteamiento para la terapia del cáncer con el potencial de una ventaja terapéutica sustancial.

40 La inhibición farmacológica y mediada por ARN de interferencia pequeño de FAS ha demostrado una inhibición preferencial de la proliferación de célula cancerosa. Además, estos inhibidores inducen apoptosis en células cancerosas *in vitro* y retardan el crecimiento en tumores humanos en modelos de xenoinjerto murino *in vivo*, Menendez J.S. y Lupu R., *Nature Reviews Cancer*, 7:763-777 (2007). Basándose en estos descubrimientos, FAS se considera un objetivo potencial principal de la intervención antineoplásica.

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

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras que son bien tolerados.

45 La presente invención específicamente se refiere a compuestos de la fórmula I que inhiben FASN, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a procesos para su uso para el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por FAS.

50 Los compuestos de la fórmula I además se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de FASN. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con actividad de FASN no regulada o alterada.

El hospedador o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente 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 humana.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención se puede determinar por ensayos *in vitro*. Generalmente, 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 a agentes activos tales como IgM inducir una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. La prueba *in vitro* se puede llevar a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se valora por citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

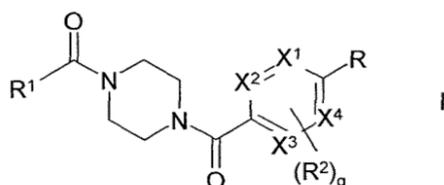
La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica generalmente es bastante suficiente para reducir la población celular indeseable en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente se continúa hasta que se haya dado una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente 50 % en la carga celular, y se puede continuar hasta básicamente que no se detecten más células indeseables en el cuerpo.

Técnica anterior

Los derivados de ciclopentanocarboxamida están descritos en el documento WO 2011/048018 A1 como inhibidores de FAS para el tratamiento de obesidad y diabetes.

Compendio de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

R indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o $[C(R^3)_2]_nOA'$, y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado,

R¹ indica A o $[C(R^3)_2]_nCyc$,

R² indica F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, A', OA', SA', SO₂Me, COA', CONH₂, CONHA' o CONA'₂,

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

A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos C, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un doble enlace y/o uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos N, O y/o S y en el que 1 a 7 átomos H pueden estar reemplazados por R⁵,

Cyc indica cicloalquilo con 3 a 7 átomos C, el cual está no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A,

A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos C, en el que 1 a 5 átomos H pueden estar reemplazados por F,

R³ indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos C,

R⁵ indica F, Cl u OH,

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 o 2,

q indica 0, 1, 2 o 3,

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

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

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 disolvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su mutua fuerza de atracción. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

10 Se entiende que, la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los llamados compuestos profármaco.

15 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizar, oxidar o de lo contrario reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizable. En ciertas realizaciones, los profármacos de los compuestos con grupos funcionales carboxilo son los alquil ésteres inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato convencionalmente se forman sometiendo a esterificación cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes sobre la molécula. Los profármacos generalmente se pueden preparar usando métodos conocidos, tales como los descritos por "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).

25 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que es buscada o deseada, por ejemplo, por 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 la siguiente consecuencia:

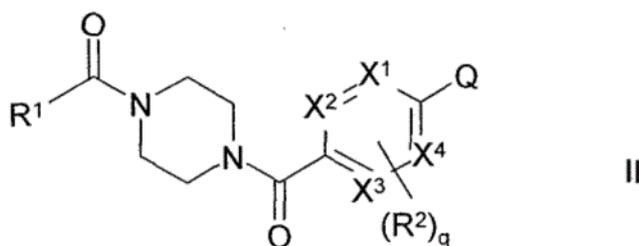
30 tratamiento, curación, prevención o eliminación mejorada de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.

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

35 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1.000. Particularmente, estos son preferentemente mezclas de compuestos esteroisómeros.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio una con otra. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

40 La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y esteroisómeros de los mismos, caracterizados por que un compuesto de la fórmula II



45 en la que R¹, X¹, X², X³, X⁴, R² y q tienen los significados indicados en la Reivindicación 1,

y Q indica Cl, Br o I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

R-L III

5 en la que R tiene los significados indicados en la Reivindicación 1,
y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

y/o

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

Anteriormente y a continuación, los radicales R¹, R⁴, R, X¹, X², X³, X⁴ y q tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

10 A indica alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos C. A preferentemente indica 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 preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

15 A muy particularmente preferentemente indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica preferentemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃. Cyc indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A.

20 A' indica alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos C. A preferentemente indica 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 preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

R¹ preferentemente indica A' o Cyc.

25 R² preferentemente indica H, F, Cl o A'.

R³ preferentemente indica H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo, particularmente preferentemente H o metilo

R⁵ preferentemente indica F o Cl.

30 R preferentemente indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o [C(R³)₂]_nOA', y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado

Hal preferentemente indica F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferentemente F o Cl.

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

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

40 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos anteriormente indicados. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden estar expresados por las siguientes subfórmulas la a lk, que se atienen a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en las que

en la R indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o [C(R³)₂]_nOA', y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado,

45 en lb A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos C, en el que dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos N, y/o O y en el que 1 a 7 átomos H pueden estar reemplazados por R⁵,

en lc R¹ indica A' o Cyc;

en ld X¹, X², X³, X⁴ indica CH;

en le R indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o $[C(R^3)_2]_nOA'$, y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado,

R¹ indica A' o Cyc,

5 X¹, X², X³, X⁴ indica CH,

A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos N y/o O y 1 a 7 átomos H pueden estar reemplazados por R⁵,

Cyc indica cicloalquilo con 3 a 7 átomos C, que está no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A,

10 A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos C, en el que 1 a 5 átomos H pueden estar reemplazados por F,

R³ indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos C,

R⁵ indica F, Cl u OH,

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 o 2,

15 q indica 0,

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

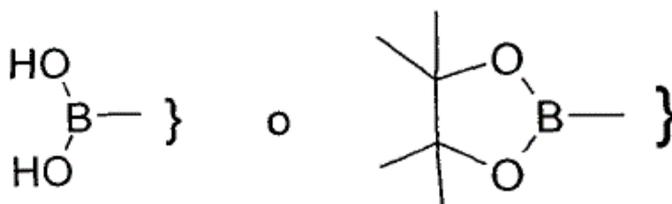
20 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, además, se preparan por métodos conocidos por sí, como los descritos en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos de referencia, tales como Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. En el presente documento, también se puede realizar el uso de variantes conocidas por sí que no se mencionan en el presente documento en gran detalle.

25 Los compuestos de partida de las fórmulas II y II generalmente son conocidos. Sin embargo, si son novedosos, se pueden preparar por métodos conocidos por sí. Los compuestos de la fórmula I preferentemente se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

La reacción se lleva a cabo bajo condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica, como la reacción de Suzuki.

En los compuestos de la fórmula II, Q preferentemente indica Br.

30 En los compuestos de la fórmula III, L preferentemente indica



Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es entre aproximadamente -30 ° y 140 °, normalmente entre 0 ° y 110 °, en particular entre aproximadamente 60 ° y aproximadamente 110 °.

35 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona;

amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro compuestos, tales como nitrometano o nitrobenzenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

- 5 Particular preferencia es dada a etanol, tolueno, imetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, DMF, dioxano y/o agua.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos según la invención se pueden usar en su forma de no-sal final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales se pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I en la mayor parte se preparan por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas se puede formar haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de bario e hidróxidos de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I están igualmente incluidas. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida se pueden formar 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 sus correspondientes sales, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formato, galacterato (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, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y sales de zinc; pero esto no pretende representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia a amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio, y las sales de metal alcalinotérreo calcio y magnesio. Sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletlenodiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que representen una restricción. Compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básicos se pueden someter a cuaternización 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 arilalquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto compuestos solubles en agua como en aceite según la invención se pueden preparar usando tales sales.

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

- 55 Particular preferencia se da a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la

base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, con el fin de la invención, las sales de lo contrario corresponden a sus respectivas formas de base libre.

5 Tal como se menciona, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

10 Las sales de adición básica de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal con respecto a ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares; con el fin de la invención, sin embargo, las sales de lo contrario corresponden a sus respectivas formas de ácido libre.

15 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca múltiples sales. Las formas de sal múltiple normales incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

20 Con respecto a lo anteriormente indicado, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en este respecto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usado previamente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo durante la primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente y puede incluso tener una influencia positiva sobre las farmacodinámicas de este principio activo con respecto a su
25 eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto a parte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de
30 masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que normalmente se da en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, un profármaco, del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que
35 contenga uno o más de los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I en un número de modos beneficiosos. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I en el cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para medicamento y/o ensayos de distribución de tejido sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente
40 preferidos debido a preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida *in vivo* incrementada o dosis inferiores, que bajo la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I normalmente se
45 puede preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible. También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la tasa para
50 una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que de uno en uno se causa por el cambio en energías de estado de fondo necesarias para la formación de enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado da como resultado una bajada de la energía de estado de fondo para un enlace químico y, por tanto, causa una reducción en la tasa en la rotura de enlace limitante de tasa. Si la rotura de enlace se da en o en las inmediaciones de una región punto de equilibrio (*saddle-point*) a lo largo de la
55 coordenada de una región multiproducto, las relaciones de distribución de producto se pueden alterar considerablemente. Para explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de tasas de $k\text{M}/k\text{D}=2-7$ son normales. Si esta diferencia de tasa se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar drásticamente y da como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

5 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, los expertos en la técnica tratan de optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras mantienen propiedades *in vivo* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos escasos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Ensayos microsomales de hígado *in vitro* actualmente disponibles proporcionan valiosa información sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, que de uno en uno permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De este modo, se obtienen mejoramientos significantes en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de la fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de incrementos en la semivida *in vivo* ($t/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{máx}$), área bajo la curva de (ABC) respuesta a dosis, y F; y en términos de aclaramiento (*clearance*), dosis y costes de materiales.

15 Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene sitios potenciales múltiples de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrogeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los cuales diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que alguno, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos deuterio. Las determinaciones de semivida posibilitan determinación favorable y exacta del alcance al cual el mejoramiento en resistencia a metabolismo oxidativo se ha mejorado. De este modo, se determina que la semivida del compuesto parental se puede prolongar hasta 100 % como el resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

20 El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolito del compuesto de partida para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos indeseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge por la escisión del enlace carbono-hidrógeno (C-H) oxidativo, razonablemente se puede asumir que el análogo deuterado disminuirá mayormente o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de tasa. Información adicional del estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno se puede encontrar, por ejemplo, en Hanzlik y col., *J. Org. Chem.* 55, 3.992-3.997, 1990, Reider y col., *J. Org. Chem.* 52, 3.326-3.334, 1987, Foster, *Adv. Drug Res.* 14, 1-40, 1985, Gillette y col., *Biochemistry* 33(10) 2.927-2.937, 1994, Jarman y col. *Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1993.

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

35 Se pueden administrar formulaciones farmacéuticas en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferentemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o se pueden administrar formulaciones farmacéuticas en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis por parte, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, se pueden preparar formulaciones farmacéuticas de este tipo usando un proceso que generalmente se conoce en la técnica farmacéutica.

45 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

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

50 Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de principio activo se puede combinar con un excipiente inerte no tóxico y farmacéuticamente aceptable, oral tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico desmenuzado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un condimento, conservante, dispersante y colorante igualmente pueden estar presentes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describió anteriormente y rellenando con las mismas cubiertas de gelatina con forma. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido

silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. Igualmente se puede añadir un desintegrante o solubilizador, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

5 Además, si se desea o si es necesario, igualmente se pueden incorporar a la mezcla ligantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, goma natural y sintética, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los
10 lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o presionando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando la mezcla entera para dar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto desmenuzado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió
15 anteriormente, y opcionalmente con un ligante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un ligante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales de polímero y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar por una máquina de formación de comprimido, dando pedazos de forma no uniforme, que se rompen hasta formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para prevenir que se pegue a los moldes de fundición del comprimido. A continuación, la mezcla lubricada se presiona para dar los comprimidos. Los compuestos según la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte que fluye
20 libre y, a continuación, se presiona directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o presionado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material de polímero y una capa de brillo de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para ser capaces de diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Se pueden preparar líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, en la forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un condimento adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Igualmente se pueden añadir solubilizadores y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u
30 otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral, si se desea, pueden estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolonga y retarda, tal como, por ejemplo, revistiendo o incrustando el material particulado en polímeros, cera y similares.

40 Los compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en la forma de sistemas de administración por liposoma, tal como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de medicamento dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos por radicales de palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar como apósitos independientes para contacto prolongado, cercano con la epidermis del receptor. Por lo tanto, por ejemplo, el principio activo se puede liberar del apósito por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Se pueden formular compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones preferentemente se aplican como pomada tópica o crema. En el caso de formulación para dar una pomada, el principio activo se puede emplear o bien con una base de crema parafínica o una miscible en agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.

- 5 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen colirios, en los cuales el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan píldoras, pastillas y enjuagues bucales.

- 10 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en la forma de supositorios o enemas.

- 15 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las cuales la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras, que se administra de la manera en la que se toma rapé, es decir, mediante inhalación rápida por las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo sostenido cerca de la nariz. Formulaciones adecuadas para la administración como pulverizador nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones del principio activo en agua o aceite.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos finamente particulados o en líquido nebulizado, que se pueden generar mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.

- 25 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y almacenadas en estado de congelación en seco (liofilización), de manera que solamente sea necesario la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo, agua con el fin de inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones de inyección y suspensiones preparadas de acuerdo con la recta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- 30

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

- 35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I depende de un número de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia se determina por el doctor o veterinario que trata. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención generalmente está en el intervalo desde 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente de manera general en el intervalo desde 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como dosis única por día o normalmente en una serie de dosis por partes (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de un sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Se puede asumir que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones anteriormente mencionadas.
- 40
- 45

Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de dispensadores simultáneos, consecutivos o separados de los componentes individuales del tratamiento. Productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

- 50 Además, la invención se refiere a los medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

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

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

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

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas y ampollas. El conjunto puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, conteniendo cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y esteroisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

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

15 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de la fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, en su conjunto o en parte, síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o reducir o parar la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o en riesgo de desarrollo de una enfermedad descrita en el presente documento, tal como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

20 En una realización una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe tanquirasa en una célula al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %, en comparación con la actividad de la tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en una dosis unitaria para tanto administración oral como parenteral.

25 USO

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

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

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

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

50 También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por FASN o una afección inducida por FASN en un mamífero, en el cual a este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y se puede

determinar por el experto en la técnica sin excesivo esfuerzo.

La expresión “enfermedades o afecciones inducidas por FASN” se refiere a afecciones patológicas que dependen de la actividad de FASN. Enfermedades asociadas con la actividad de FASN incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

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

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

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

20 La presente descripción se refiere a métodos para tratar o prevenir cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de los mismos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, esteroisómero o solvato del mismo. Cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de diseminación hematogéna.

25 Además, cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de célula gigante de hueso y tiroides.

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

35 La presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno de enfermedad proliferativa, antiinflamatoria o infecciosa que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Preferentemente, la presente descripción se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

40 Particularmente preferible, la presente descripción se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o en alternación con la administración de al menos otro agente fármaco activo. Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerosos. Tal como se usa en el presente documento, el término “agente anticanceroso” se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

45 El tratamiento anticanceroso definido en el presente documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir uno o más de las siguientes categorías de agentes antitumor:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, cloroambucil, busulfán y nitrosouréas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosido, hidroxauréa 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 vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de célula (por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

55 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno), reguladores a la baja del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de

LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;

5 (iii) agentes que inhiben la invasión de célula cancerosa (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función receptora del activador de plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbbl cetuximab [C225], inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinil-fenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocito;

10 (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor del crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta3$ y angiostatina);

20 (vi) agentes que dañan el vaso, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos 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 se dirigen a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

25 (viii) planteamientos de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, planteamientos para el reemplazamiento de genes aberrantes, tales como p53 aberrante o planteamientos de BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia de profármaco de enzima dirigida a gen), tales como los que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y planteamientos para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a multifármaco; y

30 (ix) planteamientos de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, planteamientos *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de la colonia granulocito-macrófago, planteamientos para disminuir la anergia del linfocito T, planteamientos que usan células inmunes sometidas a transfección, tales como células dendríticas sometidas a transfección de citoquina, planteamientos que usan líneas celulares tumorales sometidas a transfección de citoquina, y planteamientos que usan anticuerpos antiidiotípicos.

35 Los medicamentos de la Tabla 1 de a continuación preferentemente, pero no exclusivamente, se combinan con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfán Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

Tabla 1.		
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracilo Floxuridina 2-clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiuréea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de Topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etoposida Teniposido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma-Tau) Diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitruicin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Anticuerpos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp 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)

Tabla 1.		
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel 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) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) 06-bencilguanina (Palingent)
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafamib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar Triclorhidrato (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)

Tabla 1		
Inhibidores de histona acetil transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloioximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Malolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinóico	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligando)	Alitretinoin (Ligando)
Immunomoduladores	Interferón Oncophage (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 p21-RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofin Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxioestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)

Tabla 1		
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbid (Yeda) Lutetio-Texafirin (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Scence) Canertjib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016(GlaxoSmith-Kline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	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)
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK,	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, AlfaceII) Galarubicina (inhibidor de

Tabla 1		
P54	<p>Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT inmunogen (inhibidor de gastrina, Apton) Efaxoxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tescmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (antagonista del receptor de histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth) Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p>	<p>Síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor 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 osteoclasto, Yamanouchi) Indisulam (estimulante p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo de CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo de CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de</p>
	<p>SRL-172 (estimulante de linfocito T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S Transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis,</p>	<p>apoptosis, Procyon) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinóico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de</p>

Tabla 1		
	Salmedix)	apoptosis, La Roche)
	Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)

Las siguientes abreviaciones se refieren respectivamente a las definiciones de a continuación: aq (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (Megahercios), 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 (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletíl-amina) DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electro-pulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (diétil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-ammonio), HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), CL (Cromatografía Líquida), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (Metil terc-butil éter), NaHCO_3 (bicarbonato de sodio), NaBH_4 (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoro borato), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía de Capa Fina), UV (Ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaciones:

GST = Glutación-S-transferasa

20 FRET = Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea)

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

DTT = Ditiotreitól

BSA = Albúmina de suero bovino

25 CHAPS = detergente;

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

Prueba de la actividad bioquímica de la ácido graso sintasa FASN humana

La ácido graso sintasa FASN es una enzima multifuncional con siete actividades catalíticas que sintetizan de este modo ácidos grasos de cadena larga especialmente palmitoil-CoA en presencia del cofactor NADPH que parte de los sustratos acetil-CoA y malonil-CoA. La síntesis reductora se realiza por la oxidación de NADPH a NADP. Puesto que NADPH tiene un alto rendimiento cuántico de intensidad de fluorescencia en comparación con NADP con excitación a 340 nm, y emisión a 460 nm, se puede hacer un seguimiento de la reacción mediante el descenso en la intensidad de fluorescencia. La prueba de la actividad bioquímica de FASN se realizó como formato de ensayo de intensidad de fluorescencia cinética en dos momentos en 384 pocillos en medio de bajo volumen Greiner uniendo placas de microtitulación negras de 384 pocillos en un volumen de ensayo total de 8 μ l y se usó para cribado de alto rendimiento. En cada pocillo se dispensaron 3 μ l de ácido graso sintetasa de cadena completa recombinante humana 40 nM (producida internamente en células SF9) en el siguiente tampón de ensayo: tampón fosfato potásico 50 mM, pH 7,0, BSA al 0,005 % (p/v), Glutación 2 mM, Tween-20 al 0,02 %. A continuación, se añadieron 2 μ l de NADPH 200 μ M, seguido de la adición de los compuestos de ensayo en 10 concentraciones de dilución que comienzan con 30 μ M (concentración final) para conseguir un contenido de DMSO final del 1 % (v/v). La mezcla se incubó durante al menos 15 min a temperatura ambiente. Después de la incubación previa la reacción enzimática se comenzó por la adición de 2 μ l de solución sustrato (acetil-CoA 80 μ M, malonil-CoA 240 μ M). Se realizó una primera medida de intensidad de fluorescencia (momento uno) con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a longitud de onda de excitación 340 nm (modo lámpara) y longitud de onda de emisión 460 nm. La reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de esto se midió de nuevo la intensidad de fluorescencia en el Envision usando los mismos parámetros que se describieron anteriormente (medida del

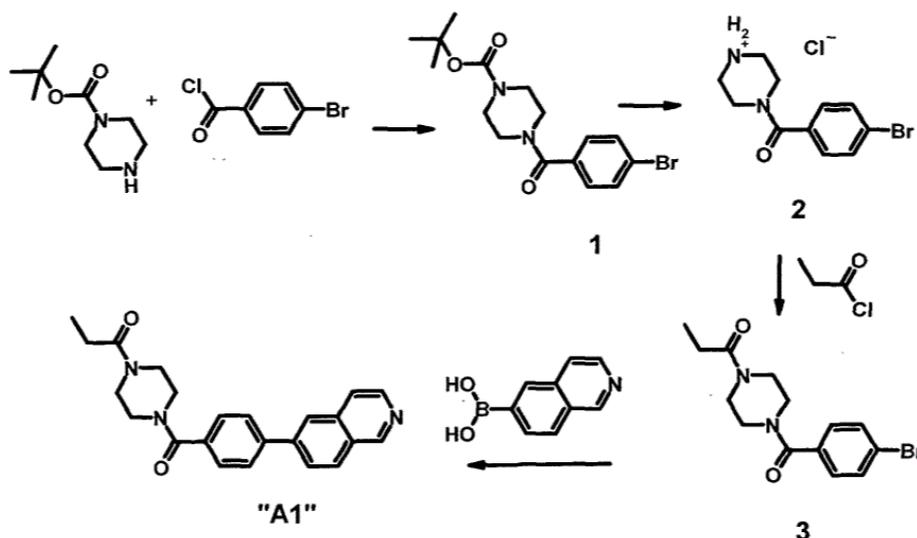
segundo momento). Los datos se analizaron restando el valor de medida del primer momento al valor de medida del segundo momento (después de la reacción enzimática). Se determinaron las diferencias de las señales de emisión. Estas reflejan directamente la tasa de conversión de NADPH. El valor completo usado era la reacción libre de inhibidor. Se usó un valor cero farmacológico como GSK837149A (Sigma-Aldrich) en una concentración final de 5 a 10 μM . Los valores inhibidores (IC_{50}) se determinaron usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

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

Se registró RMN ^1H sobre el espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando la señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los cambios químicos (δ) se informaron en ppm en relación a la señal del disolvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para RMN ^1H en DMSO-d_6). Los datos de RMN ^1H se informaron como sigue: cambio químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenosis). Multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (amplia)

Ejemplo 1

1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona ("A1")



1.1 Se disolvió 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (0,5 g; 2,69 mmol) en 10 ml de diclorometano (DCM). Se añadió N-etildiisopropilamina para la síntesis (1,37 ml; 8,06 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C . A continuación, se disolvió cloruro de 4-bromobenzoilo para la síntesis (0,66 g; 2,95 mmol) en 10 ml de DCM y se añadió gota a gota a la reacción, seguido de agitación a TA durante la noche. Con respecto a CL-MS la reacción fue completa. La mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se sacó por filtración y, a continuación, se redujo a sequedad bajo vacío para proporcionar 1,0 g (100 %) de terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-benzoil)-piperazin-1-carboxílico 1 como un sólido beige.

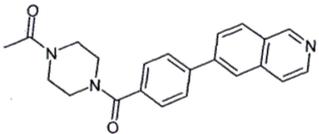
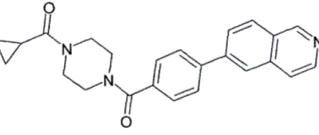
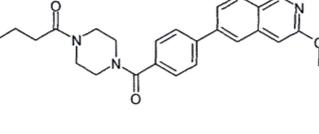
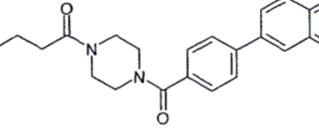
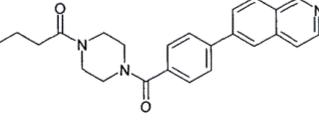
1.2 Se disolvió el terc-butil éster de 4-(4-bromo-benzoil)-piperazin-1-carboxílico 1 (0,5 g; 1,35 mmol) en 15 ml de HCl /isopropanol (5 a 6 N) y, a continuación, se agitó a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se redujo a sequedad bajo vacío para producir cuantitativamente clorhidrato de (4-bromo-fenil)-piperazin-1-il-metanona 2 como un sólido beige.

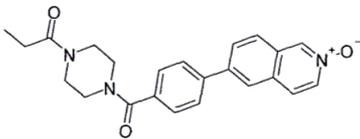
1.3 Se disolvió el clorhidrato de (4-bromo-fenil)-piperazin-1-il-metanona 2 (200 mg; 0,66 mol) en 5 ml de DCM, se añadió N-etildiisopropilamina para la síntesis (0,34 ml; 2,0 mmol) y, a continuación, se enfrió a 0°C . Se añadió cloruro de propionilo para la síntesis (0,063 ml; 0,73 mmol) gota a gota agitando a TA durante 14 h. Se separó la mezcla de reacción entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se sacó por filtración y, a continuación, se redujo a sequedad bajo vacío para proporcionar 213 mg (99,3 %) de 1-[4-(4-bromo-benzoil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona 3 como un aceite marrón.

5 1.4 Se disolvieron 1-[4-(4-bromo-benzoil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona 3 (213 mg; 0,65 mmol) y ácido isoquinolin-6-ilborónico (123 mg; 0,72 mmol) en 1,4-dioxano secado (max. H₂O al 0,005 %) SeccoSolv® (5,0 ml; 0,058 mol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron carbonato de cesio anhidro (422 mg, 1,30 mmol) y dicloruro de bis(tris-ciclohexilfosfina)-paladio(II), 99 % (6,4 mg, 8,7 μM) y la reacción se calentó a 150 °C durante 90 min bajo microondas. La reacción fue completa y se extrajo con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se sacó por filtración y se evaporó en vacío. El producto se purificó sobre HPLC prep. para proporcionar 91 mg (37 %) de 1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona ("A1") como un sólido beige;

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,36 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 3,75-3,35 (m, 8H), 2,44-2,25 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

nº	nombre y/o estructura	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * 500 MHz ** + TFA-d ₁
"A2"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-etanona 	9,94 (s, 1H), 8,72-8,65 (m, 3H), 8,55 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,90-3,30 (m, 8H), 2,09 (s, 3H)
"A3"	(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-(4-isoquinolin-6-il-fenil)-metanona 	* 9,36 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,94-3,32 (m, 8H), 2,10-1,76 (m, 1H), 0,87-0,67 (m, 4H)
"A4"	1-[4-[4-(3-metoxi-isoquinolin-6-il)-benzoil]-piperazin-1-il]-butan-1-ona 	** 9,48-9,40 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,85-3,30 (m, 8H), 1,73-1,45 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
"A5"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-pentan-1-ona 	* 9,37 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30-8,19 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,01-7,90 (m, 3H), 7,70-7,59 (m, 2H), 3,77-3,45 (m, 8H), 2,40-2,28 (m, 2H), 1,50 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,31 (h, J = 7,1 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
"A6"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-butan-1-ona 	* 9,38 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,00-7,87 (m, 3H), 7,63-7,56 (m, 2H), 3,89-3,12 (m, 8H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

n°	nombre y/o estructura	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * 500 MHz ** + TFA-d ₁
"A7"	1-{4-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona 	* 8,98 (c, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,66-7,49 (m, 2H), 3,81-3,31 (m, 8H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Datos farmacológicos

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

Nº de compuesto	FASN IC ₅₀ (ensayo de enzima)	
"A1"	A	
"A2"	B	
"A3"	A	
"A4"	B	
"A5"	A	
"A6"	A	
"A7"	A	
IC ₅₀ : < 0,3 µM = A 0,3 a 3 µM = B 3 a 50 µM = C		

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

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

10 Se ajusta una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en estéril, se transfiere dentro de viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sellan bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

15 Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la solución se prepara a 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en la forma de colirios.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de Vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

5 Se presiona una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de una manera convencional para dar comprimidos de tal modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

Se presionan comprimidos de manera análoga al Ejemplo E y posteriormente se revisten de una manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

10 **Ejemplo G: Cápsulas**

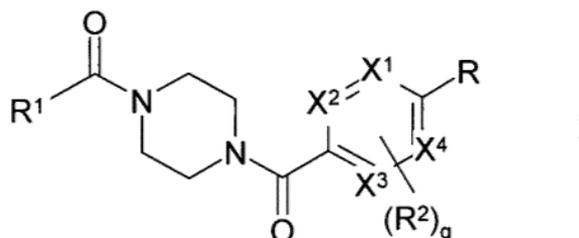
Se introducen 2 kg de principio activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

15 Se filtra en estéril una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se transfiere en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

- 5 R indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o $[C(R^3)_2]_nOA'$, y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado,
- 10 R^1 indica A o $[C(R^3)_2]_nCyc$,
 R^2 indica F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , A' , OA' , SA' , SO_2Me , COA' , $CONH_2$, $CONHA'$ o $CONA'_2$,
 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 cada uno, independientemente uno de otro, indica CH o N,
A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un enlace doble y/o uno o dos grupos CH y/o CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N, O y/o S y en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por R^5 ,
- 15 Cyc indica cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, el cual está no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A,
 A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
 R^3 indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C,
 R^5 indica F, Cl u OH,
- 20 Hal indica F, Cl, Br o I,
n indica 0, 1 o 2,
q indica 0, 1, 2 o 3,

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

- 25 y excluyendo los compuestos
4-[4-(1H-1,3-bencimidazol-1-il)benzoil]piperazin-1-carboxilato de etilo,
4-[4-(1H-1,3-bencimidazol-1-il)benzoil]piperazin-1-carboxilato de isopropilo,
4-[4-(1H-1,3-bencimidazol-1-il)benzoil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

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

- 30 R indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o $[C(R^3)_2]_nOA'$, y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado,

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

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

A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/o O y 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por R^5 ,

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

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

R^1 indica A' o Cyc,

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

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

X¹, X², X³, X⁴ indican CH,

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

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

q indica 0,

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

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R indica naftilo, [1,8]naftiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A y/o [C(R³)₂]_nOA', y/o en los que un átomo de nitrógeno puede estar oxidado,

15 R¹ indica A' o Cyc,

X¹, X², X³, X⁴ indica CH,

A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/o C y 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por R⁵,

20 Cyc indica cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, que está no sustituido o monosustituido con OH, Hal o A,

A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

R³ indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C,

R⁵ indica F, Cl u OH,

25 Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 o 2,

q indica 0,

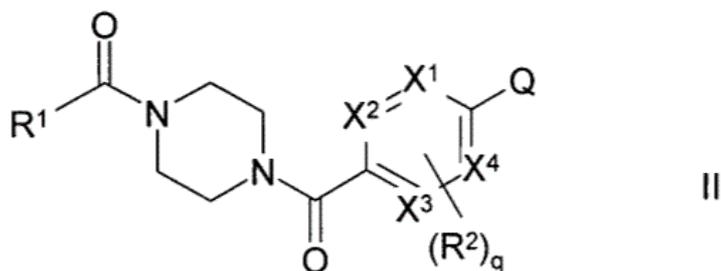
y sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

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

N.º	Nombre
"A1"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona
"A2"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-etanona
"A3"	(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-(4-isoquinolin-6-il-fenil)-metanona
"A4"	1-{4-[4-(3-metoxi-isoquinolin-6-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-butan-1-ona
"A5"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-pentan-1-ona
"A6"	1-[4-(4-isoquinolin-6-il-benzoil)-piperazin-1-il]-butan-1-ona
"A7"	1-{4-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona

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

35 9. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 y sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, **caracterizado por que** un compuesto de la fórmula II



en la que R¹, X¹, X², X³, X⁴, R² y q tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y Q indica Cl, Br o I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

5 R-L III

en la que R tiene los significados indicados en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

10 10. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente un transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

20 12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de diseminación hematológica

25 13. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

14. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

30 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y
(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.