

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 398**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14	(2006.01) A61K 31/423	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61K 31/4192	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 249/04	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 271/10	(2006.01)	
A61K 31/4245	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/428	(2006.01)	
A61K 31/519	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2014** **PCT/EP2014/001281**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015** **WO15022038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2014** **E 14727401 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 3033339**

54 Título: **Derivados de ciclopentilamina 3-sustituida**

30 Prioridad:

16.08.2013 EP 13004080

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

06.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
STAEHLE, WOLFGANG y
LEUTHNER, BIRGITTA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 671 398 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 ciclopentilamina 3-sustituida

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de ciclopentilamina 3-sustituida que inhiben la actividad de la ácido graso sintasa (FASN; también abreviada como FAS), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procesos para su preparación, y a los compuestos para su uso para el tratamiento de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 La ácido graso sintetasa (FAS) es una enzima crítica para la lipogénesis endógena y juega un importante papel en la modulación de intermediarios clave del metabolismo celular de lípidos y carbohidratos. FAS se expresa mucho 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 los tejidos periféricos. Además, la inhibición de FAS en el hipotálamo puede dar como resultado reducido consumo de alimento. Se ha publicado en la bibliografía que los inhibidores de FAS irreversibles no específicos cerulenina y C-75 disminuyen los niveles cerebrales de neuropéptidos orexigénicos y disminuyen el consumo de alimento.

15 FAS se expresa mucho en sebocitos humanos, las células productoras de lípido de las glándulas sebáceas. El acné es el trastorno más común que implica la glándula sebácea. La patogénesis del acné implica la (sobre)producción de lípido por la glándula sebácea y se ha publicado que los inhibidores de FAS de mamífero inhiben la producción de sebo en los sebocitos (documento US 2005/0053631). El acné no se puede dar sin lípidos de sebo. Hay una necesidad médica insatisfecha en el tratamiento del acné de agentes que reducen la producción de sebo.

20 Puesto que la síntesis de ácido graso en bacterias es esencial para la supervivencia celular, ha surgido FAS bacteriana (sintasa tipo II) como un objetivo potencial para la terapia antibacteriana. A diferencia de en la mayoría de otros procariotas, la actividad de la ácido graso sintetasa en micobacterias se lleva a cabo por una cadena peptídica multifuncional de alto peso molecular sencilla (sintasa tipo I) relacionada con 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 una tercera parte de la población mundial afectada con el bacilo de tuberculosis, y el desarrollo de cepas resistentes a multifármaco de *Mycobacterium tuberculosis*, hay una alta necesidad médica de novedosas terapias de 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 las membranas de los orgánulos ricos en esfingomielina y colesterol (denominados "balsas lipídicas") actúan como armazón 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 lipídica de la membrana y/o distribución pueden influenciar a la replicación viral. De hecho, se ha demostrado que los agentes relacionados con el metabolismo lipídico como los ácidos grasos poliinsaturados o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (statinas) afectan a la replicación del VHC genotipo 1 (dto). Estos agentes pueden atenuar la replicación de VHC a través de la destrucción de las balsas lipídicas, según sus acciones farmacológicas. Un mecanismo molecular alternativo posiblemente responsable de la inhibición de la replicación de VHC es por alteración de la localización de las proteínas hospedadoras a través de las 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 Sfili cultivadas promovió la replicación del ARN de VHC (S. B. Kapadia, F. V. Chisari: "Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids". *PNAS* 102 (2005) 2.561-66). En línea con esto, se ha publicado 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 del ácido graso por TOFA (un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa) o inhibidores de la ácido graso sintasa (cerulenina, C75), condujo a disminuida producción de VHC (dto).

50 El efecto de la actividad de la ácido graso sintasa (FAS) sobre la replicación o infección viral parece no estar restringida a VHC, sino que también se ha notificado para VIH (D. H. Nguyen, D. D. Taub: "Targeting Lipids to Prevent HIV infection". *Molecular Interventions* 4,6 (2004) 318-320). Poliovirus (R. Guinea, L. Carrasco: "Effects of Fatty Acids on Lipid Synthesis and Viral RNA Replication in Poliovirus-Infected Cells". *Virology* 185 (1991) 473-476), 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 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 non-glycosylated viral structural proteins". *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240), así como citomegalovirus 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).

Tomados en conjunto, hay evidencia creciente, que la actividad de la FAS del hospedador juega un importante papel en la infección viral y la replicación viral, sugiriendo FAS como objetivo para la terapia antiviral. 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 de la célula tumoral. Por lo tanto, la inhibición de FAS se ha sugerido como una nueva dirección para la oncología (*Expert. Opin. Investig. Drugs* 16,1 (2007) 1.817-1.829).

Los ácidos grasos tienen un papel esencial en una diversidad de procesos celulares que incluyen bloques de construcción para membranas, anclajes para dirigir las proteínas de membrana, precursores en la síntesis de segundos mensajeros lipídicos y un medio para almacenar energía, Menendez JS y Lupu R., "Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis". *Nature Reviews Cancer*, 7:763-777 (2007). Los ácidos grasos o bien se pueden obtener de la dieta o se pueden sintetizar de nuevo de precursores de carbohidratos. La biosíntesis del último se cataliza por la FAS homodimérica multifuncional. La FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga usando acetil-CoA como cebador y Malonil Co-A como donante de 2 carbonos, y NADPH como equivalentes de reducción (Wakil SJ, "Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase", 39:1.045-1.053 (2004), Asturias FJ 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).

La síntesis de ácidos grasos de nuevo está activa durante la embriogénesis y en los pulmones fetales donde los ácidos grasos se usan para la producción de tensioactivo de pulmón. En adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales adquieren preferentemente ácidos grasos de la dieta. Por lo tanto, el nivel de lipogénesis de nuevo y la expresión de enzimas lipopogénicas 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). Al contrario, muchos tumores tienen altas tasas de síntesis de ácido graso de nuevo. 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). Ya se ha demostrado que FAS se sobreexpresa en numerosos tipos de cánceres incluyendo de próstata, ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón, Kuhajda FP, "Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology", *Nutrition*; 16:202-208 (2000). Esta expresión diferencial y función de FAS en tumores y células normales proporciona un planteamiento para la terapia del cáncer con el potencial de una ventana terapéutica importante.

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

La invención tenía el objeto de descubrir nuevos compuestos que tuvieran propiedades valiosas, en particular aquellos que se puedan usar para la preparación de medicamentos.

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

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que inhiben FASN, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para su uso para el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidos por FASN.

Además, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se pueden usar para el aislamiento y la investigación de la actividad o la expresión de FASN. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en relación con la actividad de FASN no regulada o alterada.

El hospedador o el paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de 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 que los agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El ensayo *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 suficiente de manera considerable para reducir la población celular no deseada en el tejido diana mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente es continuo hasta que se ha dado una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente 50 % en la carga celular, y puede ser continuo hasta básicamente no se detecten más células indeseadas en el cuerpo.

Técnica anterior

Los derivados de ciclopentanocarboxamida están descritos en el documento WO2011/048018 A1 como inhibidores de FAS para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

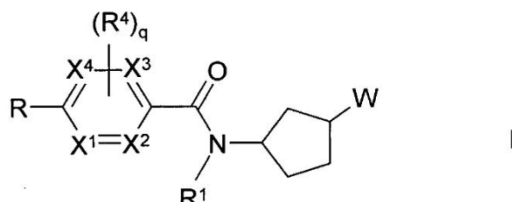
Otros derivados de carboxamida están descritos como inhibidores de FAS en el documento WO2013/028445.

Otros derivados heterocíclicos están descritos en el documento WO2012/037298.

El documento WO02/18346 A1 describe derivados de pirazol como inhibidores de proteína quinasa.

Compendio de la invención

La invención se refiere a compuestos sencillos según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



en los que

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

W indica furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por R^2 ,

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

R^2 indica A, $[C(R^3)_2]_nAr^1$, Cyc o =O

R^4 indica H, 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 doble enlace 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 ,

Cyc indica cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, el cual está no sustituido o monosustituido por 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,

- R⁵ indica F, Cl u OH,
- Ar indica fenilo, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, O[C(R³)₂]_nHet¹, Ar¹, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, N(R³)₂]_pCOA, NR³SO₂A, [C(R³)₂]_pSO₂N(R³)₂, S(O)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂ y/o COA,
- 5 Ar¹ indica fenilo o naftilo, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, N(R³)COA, NR³SO₂A, [C(R³)₂]_pSO₂N(R³)₂, S(O)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂ y/o COA,
- R³ indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos C,
- 10 Het indica un heterociclo mono-o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_nOA', [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, COHet¹, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, NHCOOA, NHCON(R³)₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- m indica 1, 2 o 3,
- 15 n indica 0, 1 o 2,
- p indica 0, 1, 2, 3 o 4,
- q 0, 1, 2 o 3,

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

- 20 El asunto objeto reivindicado en el presente documento se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda la descripción, que va más allá del alcance de las reivindicaciones, solamente sirve con fines informativos.

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

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

- 25 El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas disolventes inertes sobre los compuestos que forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Se entiende, que la invención también se 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.
- 30 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que es buscaba o deseaba, por ejemplo, por un investigador o médico.

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

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

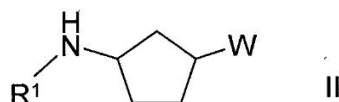
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para incrementar la función fisiológica normal.

- 40 La invención también se refiere al uso de las mezclas de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, 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. Estos son particularmente preferentemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

"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 encuentra el compuesto y puede

ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

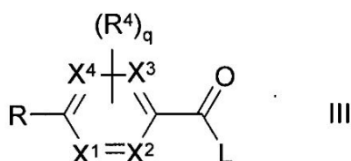
La descripción se refiere a los compuestos de la fórmula I y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizados por que un compuesto de la fórmula II,



5

en el que W y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1,

reacciona con un compuesto de la fórmula III



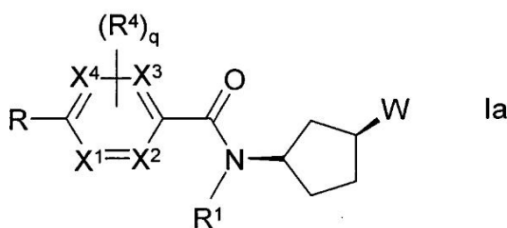
en el que R, R⁴, X¹, X², X³, X⁴ y q tienen los significados indicados en la Reivindicación 1,

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

y/o

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

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son cis-configurados, tales como en la siguiente fórmula (Ia)



15

Esto significa que el ciclopentano preferentemente está 1,3-cis-disustituido.

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

Preferentemente solamente uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ indican N.

20 X¹ particularmente preferentemente indica C.

X² particularmente preferentemente indica C.

X³ particularmente preferentemente indica C o N.

X⁴ particularmente preferentemente indica C.

25

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

A preferentemente indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por R⁵.

- 5 A muy particularmente preferentemente indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de 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.

- 10 Cyc indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente no sustituido o monosustituido por A.

A' indica alquilo, esto es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de 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 de C.

R¹ preferentemente indica A.

R¹ particularmente preferentemente indica metilo.

R² preferentemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo o 1-hidroxietilo.

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

R⁴ particularmente preferentemente indica H o metoxi.

R⁵ preferentemente indica F, Cl u OH, particularmente preferentemente OH.

- 25 Ar indica preferentemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilofenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-morfolin-4-il]etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro, 2-amino-3-cloro, 2-amino-4-cloro, 2-amino-5-cloro o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amio-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

- 40 Ar además preferentemente indica fenilo, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal y/o CN.

Ar particularmente preferentemente indica fenilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal y/o CN

Ar¹ preferentemente indica fenilo o naftilo.

- 45 Sin tomar en cuenta las sustituciones adicionales, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o

-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o completamente hidrogenados.

Sin tomar en cuenta las sustituciones adicionales, por tanto, Het también puede indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, -2- o -3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferentemente 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluorometilenodioxifenilo), 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxifenilo) o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferentemente 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het preferentemente indica un heterociclo aromático mono- o bicclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que están no sustituidos o mono- o disustituidos por Hal y/o $[C(R^3)_2]_nOA'$.

Het además preferentemente indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, bezotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxano, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo o oxazolo[5,4-c]piridilo, cada uno está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o $[C(R^3)_2]_nOA'$.

Het además preferentemente indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, cada de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal.

Het además preferentemente indica un heterociclo aromático mono- o bicclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal.

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.

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.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y también los materiales de partida para su preparación, además, se preparan por métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser preciso bajo condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. En el presente documento también se puede hacer el uso de variantes conocidas *per se* que no se mencionan en el presente documento a mayor detalle.

Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 en general son conocidos. Si son nuevos, sin embargo, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

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.

En los compuestos de la fórmula III, L preferentemente indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado, tal como, por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfonilo que tiene 1 a 6 átomos de C (preferentemente metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo que tiene 6 a 10 átomos de C

(preferentemente fenil- o p-tolisulfonilo).

La reacción generalmente se lleva a cabo en presencia de un agente de unión a ácido, preferentemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina.

5 La adición de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal de un ácido débil del metal alcalino o alcalinotérreo, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C.

10 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 dietiléter, éter diisopropílico, 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; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo o mezclas de dichos disolventes.

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

Sales farmacéuticas y otras formas

20 Dichos compuestos según la invención se pueden usar en su forma final de no sal. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden estar derivadas de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y bases por procedimientos conocidos en la técnica. Formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se preparan en la mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1
25 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 de base. 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 hidróxido 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-metil-glutamina. Igualmente se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y 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 de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 incluyen lo siguiente: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 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.

Además, las sales bases de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y zinc. De las sales anteriormente mencionadas, la preferencia se da a amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio, y las sales de metal alcalinotérreo calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de 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, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilenodiamina (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, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico se pueden someter a cuaternización usando agentes tales como haluros de alquilo(C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo, bromuro y yoduro; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo(C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril alquilo(C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenitilo. Se pueden preparar tanto compuestos solubles en agua como en aceite según la invención usando tales sales.

Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que son preferidas 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.

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

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I según la reivindicación 1 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 aspecto de sus correspondientes formas de sal con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; con el propósito de la invención, sin embargo, las sales de lo contrario corresponden a sus respectivas formas de base libre.

Como se menciona, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibencil-etilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, 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 aspecto de sus correspondientes formas de sal con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; con el propósito de la invención, sin embargo, las sales de lo contrario corresponden a sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo, el cual es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca múltiples sales. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Con respecto a lo anteriormente indicado, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente relación se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 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 antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo para la primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre las características farmacodinámicas de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Además se pretende que un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto a parte del hecho que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que se da normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden estar fácilmente comercialmente disponibles y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contiene uno o más de los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I según la reivindicación 1 se puede usar en un número de modos beneficiosos. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I según la reivindicación 1 en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ³H o ¹⁴C, es adecuado para ensayos de distribución en tejido de sustrato y/o

medicamento. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 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, lo cual bajo la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I según la reivindicación 1 se puede preparar normalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte ejemplo y en la parte preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente adquirido.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 con el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto del isótopo cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la tasa para una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que de uno en uno está causado por el cambio en energías del estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente da como resultado un descenso de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa así una reducción en la tasa en la rotura de enlace limitante por tasa. Si la rotura de enlace se da en o en la proximidad de una región de punto silla (*saddle-point*) a lo largo de la coordenada de una reacción de multiproducto, las relaciones de distribución de producto se pueden alterar sustancialmente. Para aclarar: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de tasa de $k_M/k_D=2-7$ son típicas. Si esta diferencia de tasa se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y se desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras se conservan las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos escasos son susceptibles a metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomaes de hígado *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa 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 según la reivindicación 1 con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo se obtienen mejoramientos significativos en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de incrementos en la semivida *in vivo* ($t/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\max}$), área bajo la curva (ABC) de respuesta a dosis, y F ; y en términos de aclaramiento reducido, dosis y costes materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno están reemplazadas por átomos de deuterio, de manera que alguno, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al que se ha aumentado el mejoramiento en la resistencia a metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto parental se puede prolongar hasta 100 % como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 también se puede usar para alcanzar 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 a través de la escisión del enlace carbono-hidrógeno (C-H), razonablemente se puede asumir que el análogo deuterado disminuirá en mayor parte o eliminará la producción del metabolito indeseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante por tasa. Información adicional sobre el 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, y Jarman y col. *Carcinogenesis* **16**(4), 683-688, 1993.

Además, la invención se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Se pueden administrar las formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad determinada 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, el peso y la condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis por

partes, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

- Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, topicales (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).
- Las 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.
- Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de principio activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico desmenuzado de una manera similar, por ejemplo, un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar igualmente presentes un aroma, conservante, dispersante y colorante.
- Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describió anteriormente y rellenado cubiertas de gelatina con forma con los mismos. Deslizantes y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de rellenado. Un desintegrante o solubilizador, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, igualmente se pueden añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.
- Además, si se desea o es necesario, igualmente se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados así como colorantes dentro de la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, goma natural y sintética, por ejemplo, arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana 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 similar con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, 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 pasar a través de 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 el pegado a los moldes de moldeado del comprimido. A continuación, la mezcla lubricada, se prensa para dar los comprimidos. Los compuestos según la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensar directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Pueden estar presentes 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 poder diferenciar entre diferentes unidades de dosis.
- Se pueden preparar líquidos orales, 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 aroma adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Se pueden añadir igualmente solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo, alcoholes isosteáricos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, por ejemplo, esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que se prolongue o retarde la liberación,

por ejemplo, revistiendo o embebiendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposoma, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios fosfolípidos, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales y tautómeros farmacéuticamente aceptables también se pueden liberar usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamentos selectivos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituido por radicales de palmitoilo. Los compuestos además se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para alcanzar la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

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

Compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, 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 parafínica o de una crema 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.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen gotas de ojo, en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarca pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

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

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia portador 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, por inhalación rápida por las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo sostenido cerca de la nariz. Formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portador abarcan soluciones del principio activo en agua o aceite.

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

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

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parental incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos, por medio de los que la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y almacenados en estado secado por congelación (liofilizado), de manera que solamente es necesario la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas según la receta se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

No es necesario decir que, además de los constituyentes anteriormente particularmente mencionados, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de

formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromas.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 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 es finalmente determinado por el doctor o veterinario que trata. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente en general en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, la cantidad actual por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está normalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una 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. Una cantidad eficaz de una sal o solvato se puede determinar como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Se puede asumir que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones anteriormente mencionadas.

Un tratamiento combinado de este tipo se puede alcanzar con la ayuda de dispensaciones simultáneas, consecutivas o separadas de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, 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 según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

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

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, 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.

“Tratamiento” como se usa en el presente documento, significa un alivio, total o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o reducción o parada de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 puede significar una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o reducir o parar la progresión o el empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento, tal como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

En una realización una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una tankirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tankirasa en una célula por 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %, en comparación con la actividad de la tankirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede ser a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg de un peso corporal del sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de un peso corporal del sujeto en una dosis única para tanto la administración oral como parental.

Uso

Los presentes compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir trastornos y/o afecciones cardiovasculares. El tratamiento con los presentes compuestos se espera que bajen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular asociada con aterosclerosis debido a sus propiedades antidislipídicas así como antiinflamatorias. Las afecciones de la enfermedad cardiovascular incluyen macroangiopatías 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 de insulina los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también se esperan que prevengan o retrasen el desarrollo de la diabetes tipo 2 a partir del síndrome metabólico y la diabetes de embarazo. Por lo tanto, se espera que se retrase el desarrollo de las complicaciones a largo plazo asociadas con hiperglucemia crónica en diabetes mellitus, tales como las microangiopatías que causan enfermedad renal, daño retinal y enfermedad vascular periférica de los limbos inferiores.

Además, los presentes compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir trastornos inflamatorios y/o neurodegenerativos y/o afecciones. Ejemplos de tales trastornos o afecciones son el síndrome del ovario poliquístico y estados de enfermedad inflamatoria que incluyen trastornos neurodegenerativos tales como deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para disminuir la producción de sebo en las glándulas sebáceas de la piel después de la aplicación sistémica o tópica. Enfermedades de la glándula sebácea son acné, seborrea, sebaceoma y carcinoma sebáceo. La patogénesis del acné implica (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 según la reivindicación 1 pueden ser útiles como agentes antimicobacterianos en el tratamiento de infecciones micobacterianas, tales como, tuberculosis. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar afecciones asociadas con la infección vírica como, por ejemplo, Hepatitis C, SIDA, Polio, Gripe, verrugas.

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

También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables 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 lo que a este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un animal enfermo en necesidad de dicho 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.

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

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

Cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 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 transmisión sanguínea.

Además, cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 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, Rhabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de célula gigante de hueso y tiroides.

Enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como apoplejía, infarto de miocardio, daño isquémico para el corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Los compuestos descritos de la fórmula I según la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerosos. 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 propósito de tratar el cáncer.

- 5 El tratamiento anticanceroso anteriormente definido se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos descritos en el presente documento de fórmula I según la reivindicación 1, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Tal terapia medicinal, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia selectiva, puede incluir uno o más, pero preferentemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

- 10 tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴.

Compuestos de platino

- 15 tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatina, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes alterantes del ADN

- 20 tales como amrubicin, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecan, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxin;

Modificadores de microtúbulo

- 25 tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

- 30 tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mecaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Anticuerpos anticancerosos

- 35 tales como bleomicina, datinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas

- 40 tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, flucortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de aromatasa

tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemetano, fadrozol, letrozol, testolactona;

formestano;

Inhibidores de la quinasa molécula pequeña

- tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;
- 5 afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alanitato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

- 10 tales como metoxsaleno³;
porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

- tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};
- 15 catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citoquinas

- 20 tales como aldeslucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3};
celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvecina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Conjugados de fármaco

- tales como denileucina diftotox, ibritumomab tiuxetan, iobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;
- 25 cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnetio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas

tales como sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Diversos

- 30 tales como alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledronico, vorinostat;
- 35 celocoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoina, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, gendicina⁴, picibanil⁴, reolisin⁴, clorhidrato de retaspimicina, tetrananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, telinostat³, MGN-1703⁴;

¹**Prop. INN** (Nombre No propietario Internacional Propuesto)

²**Rec. INN** (Nombres No propietarios Internacionales Recomendados)

³**USAN** (Nombre Adoptado por los Estados Unidos)

- 40 ⁴**no INN.**

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones de a continuación:

ac (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), l (microlitro), ACN (acetónitrilo), 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 (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (dietiléter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio), HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), LC (Cromatografía Líquida), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnesio), MS (Espectrometría de Masas), MTBE (éter metil terc-butílico), 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 o t.a. (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción de fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de (2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía de Capa Fina), UV (Ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

15 GST = Glutathión-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía de resonancia por fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea)

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

DTT = Ditiotreitól

20 BSA = albúmina de suero bovino

CHAPS = detergente;

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

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

25 La sintasa de ácido graso FASN es una enzima multifuncional con siete actividades catalíticas que sintetizan de ese modo ácidos grasos de cadena larga especialmente palmitoil-CoA en presencia del co-factor NADPH partiendo de los sustratos acetil-CoA y malonil-CoA. La síntesis reductora se realiza mediante la oxidación de NADPH a NADP. Puesto que NADPH tiene un rendimiento cuántico de alta 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 por el descenso en la intensidad de fluorescencia. La prueba de la actividad de FASN bioquímica se realizó como formato de ensayo de intensidad de fluorescencia cinética en dos momentos de 384 pocillos en medio de bajo volumen de Greiner uniendo placas de microtitulación negras de 384 pocillos en un volumen de ensayo total de 8 µl y se usó para cribado de alta producción. En cada pocillo se dispensaron 3 µl de sintasa de ácido graso de longitud completa recombinante humana 40 nM (de producción propia en células SF9) en el siguiente tampón de ensayo: tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,0, 0,005 % (p/v) de BSA, Glutathión 2 mM, 0,02 % de Tween-20. A continuación, se añadieron 2 µl de NADPH 200 µM en tampón de ensayo, seguido por la adición de los compuestos de ensayo en 10 concentraciones de dilución comenzando con 30 µM (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 preincubación la reacción enzimática se comenzó por la adición de 2 µl de solución sustrato (acetil-CoA 80 µM, malonil-CoA 240 µM). Se realizó una primera medida de la 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 emisión 460 nm. La reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de esto se midió la intensidad de fluorescencia de nuevo en el Envision usando los mismos parámetros como se describió anteriormente (medida del segundo momento). Los datos se analizaron sustrayendo el valor de la medida del primer momento a partir del valor de la 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. Se determinaron los valores inhibidores (IC_{50}) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

50 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas están indicadas en °C. En los siguientes ejemplos, "prueba diagnóstica (*work-up*) convencional" 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. Valores de R_f en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

LCMS:

5 Método A

Método: A-HCOOH al 0,1 % en H₂O, B-HCOOH al 0,1 % en ACN: Flujo-2,4 ml/min.

Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e (50 x 4,6 mm)

Método B

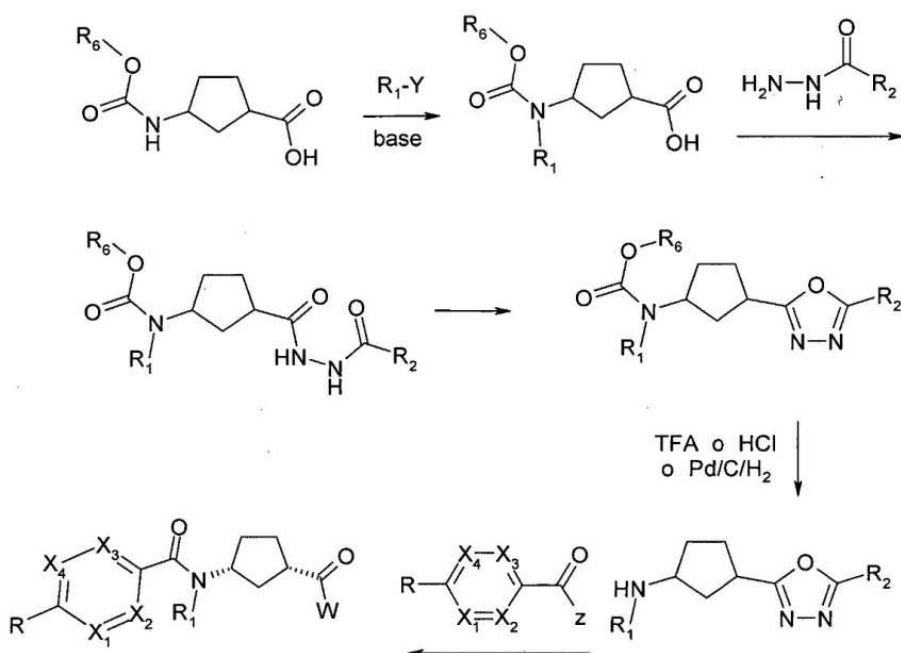
Método: A-TFA al 0,1 % en H₂O, B-TFA al 0,1 % en ACN: Flujo-2,4 ml/min.

10 Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e (50 x 4,6 mm) (50 x 4,6 mm)

La ¹H RMN se registró en el espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando la señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en ppm en relación con la señal del disolvente residual (δ=2,49 ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se notifican como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos).

15 La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

Síntesis General 1 Síntesis Oxadiazol



R₆=metilo, terc-butilo, bencilo o alilo;

Y=Cl, Br, I o -OSO₂-R₇;

R₇=metilo, trifluorometilo, fenilo o toluilo;

20 Base=NaH, KH, LiN(i-propilo)₂, LiN((CH₃)₃Si)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH o KOH;

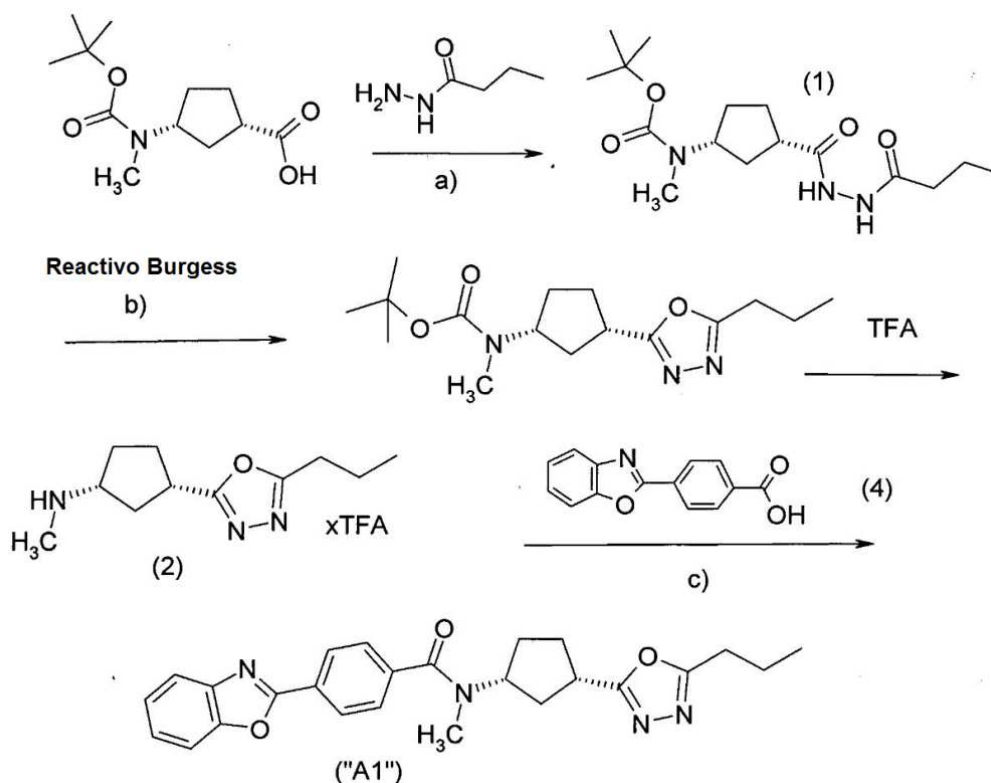
NaOH o KOH;

Z=OH;

R₁, R₂, R, W, X₁, X₂, X₃, X₄ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1.

Ejemplo 1

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



5

1.1 Se disuelven ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentanocarboxílico (Roberto J. Brea, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5.710-5.713) (220 mg; 0,9 mmol), hidrazida de ácido butírico (369,4 mg; 3,6 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (346 mg; 1,81 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (138,5 mg; 0,9 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agita a t.a. durante 18 h. La solución de reacción se diluye con agua (10 ml) y se extrae 2x con 10 ml de etilacetato. La capa orgánica combinada se lava 3x con 10 ml de agua y 1x con 10 ml de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 80:20) para producir 216 mg (73 %) de terc-butil éster de ácido [(1R,3S)-3-(N'-butiril-hidrazinocarbonil)-ciclopentil]-metil-carbámico (1); LC/MS: 350 (M+Na).

10

1.2 En un tubo sellado se disolvió terc-butil éster de ácido [(1R,3S)-3-(N'-butiril-hidrazinocarbonil)-ciclopentil]-metil-carbámico (1) (216 mg; 0,66 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano; se añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo Burgess) (0,68 g; 2,84 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se calentó en un reactor por microondas a 120 °C durante 10 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía para producir 162 mg (79,4 %) de terc-butil éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-carbámico como un aceite incoloro; LC/MS: 310 (M+H).

15

1.3 A terc-butil éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-carbámico (0,162 mg, 0,52 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (2 ml; 26 mmol). La solución se agitó 2 h a temperatura ambiente y, a continuación, se redujo hasta sequedad bajo vacío para dar 164 mg (96,9 %) de trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina (2) como un aceite incoloro; LC/MS: 210 (M+H).

20

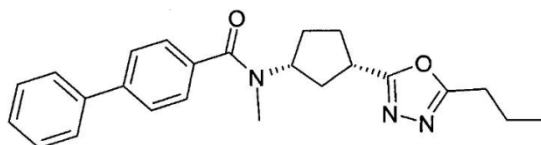
1.4 Se disuelven ácido 4-benzoxazol-2-il-benzoico (4) (Dinesh Kumar, *Aust. J. Chem.* 2008 (61) 881-887) (41,44 mg; 0,173 mmol), trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina (2) (40 mg; 0,124 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida para la síntesis (36,58 mg; 0,186 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (18,95 mg; 0,124 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida y, a continuación, se añade 4-

25

metilmorfolina (54,41 μ l; 0,495 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 14 h y se evapora hasta sequedad. El residuo se diluye con 10 ml de etilacetato, se filtra, y la solución de etilacetato se lava con 10 ml de solución de NaHCO_3 al 5 %, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora hasta sequedad y el residuo se purifica por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 97:3) para producir 14 mg (26,3 %) de 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A1") como un sólido blanco; LC/MS: 431 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,63 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,45 (pd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 2H), 3,44 (s a., 1H), 2,90 (s.a., 3H), 2,79 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,26 (s.a., 2H), 2,14-1,79 (m, 5H), 1,70 (h, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

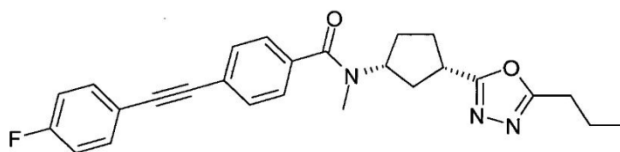
El tratamiento de la amina (2) (ejemplo 1.3) con un ácido carboxílico de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo (1.4) conduce a los siguientes compuestos

Metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico ("A2")



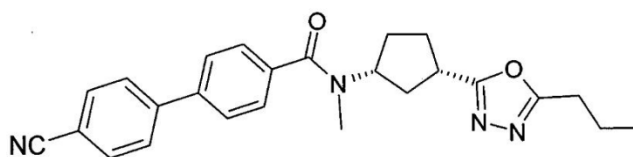
LC/MS: 431 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78-7,66 (m, 4H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 1H), 3,36 (s.a., 1H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,32-2,13 (m, 1H), 2,11-1,79 (m, 6H), 1,70 (h, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

4-(4-fluoro-feniletinil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A3")



LC/MS: 432 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d_1) δ 7,56 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,21-2,01 (m, 3H), 1,81 (p, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,36-1,18 (m, 4H), 1,02 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

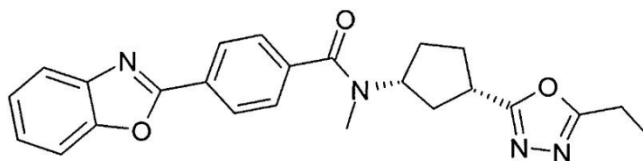
Metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico ("A4")



LC/MS: 415 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99-7,87 (m, 4H), 7,83 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,98, 4,24 (2x s.a., 1H, relación=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3,40 (s.a., 1H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,26 (s.a., 1H), 2,12-1,77 (m, 5H), 1,70 (c, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 2

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A5")

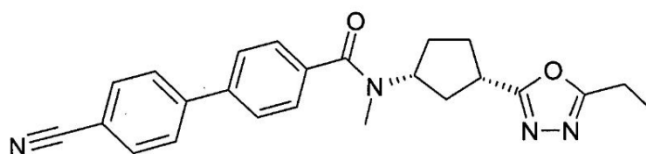


2.1 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.1 a 1.3 con hidrazida de ácido propiónico dio trifluoroacetato de [(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amina; LC/MS: 196 (M+H).

2.2 El tratamiento de trifluoroacetato de [(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amina con ácido benzoxazol-2-il-benzoico (4) como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce al compuesto del título ("A5"): LC/MS: 417 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,45 (pd, J=7,4, 1,4 Hz, 2H), 5,02, 4,18 (2x s.a., 1H, relación=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3,43 (s.a., 1H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (c, J=7,6 Hz, 2H), 2,25 (s.a., 1H), 2,14-1,73 (m, 5H), 1,25 (t, J=7,6 Hz, 3H).

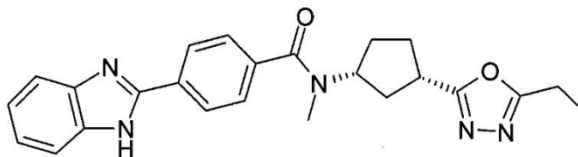
El tratamiento de la amina trifluoroacetato de [(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amina (ejemplo 2.1) con un ácido carboxílico de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo (1.4) conduce a los siguientes compuestos.

[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amida de ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico ("A6")



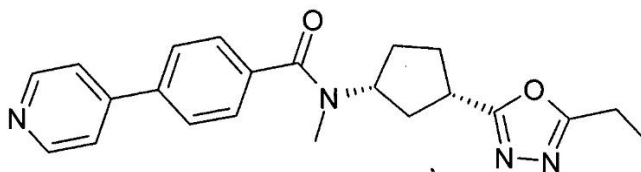
LC/MS: 401 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99-7,88 (m, 4H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,98, 4,22 (2x s.a., 1H, relación=1:1,7 mezcla de rotámeros), 3,40 (s.a., 1H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (c, J=7,6 Hz, 2H), 2,24 (s.a, 1H), 2,10-1,78 (m, 5H), 1,25 (t, J=7,5 Hz, 3H);

4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A7")



LC/MS: 416 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (s, 1H; NH), 8,23 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63-7,45 (m, 3H), 7,29-7,14 (m, 2H), 5,01, 4,22 (2x s.a., 1H, relación=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3,44 (s.a., 1H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (c, J=7,5 Hz, 2H), 2,27 (s.a., 1H), 2,13-1,77 (m, 5H), 1,25 (t, J=7,5 Hz, 3H);

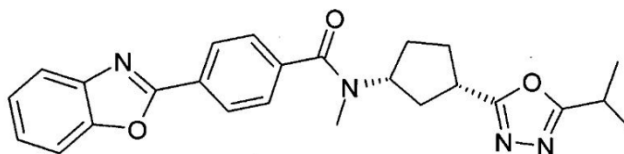
N-[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida ("A8")



LC/MS: 377 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J=6,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,03, 4,24 (2x s.a., 1H, relación=1:1,9 mezcla de rotámeros), 3,42 (s.a., 1H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (c, J=7,6 Hz, 1H), 2,25 (s.a., 1H), 2,14-1,79 (m, 5H), 1,26 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 3

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A9")

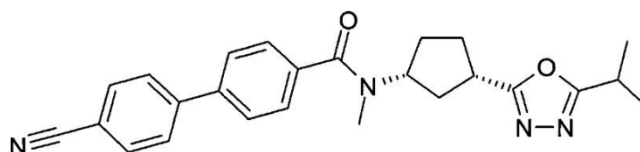


3.1 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.1 a 1.3 con hidrazida de ácido isobutírico dio trifluoroacetato de [(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amina; LC/MS: 210 (M+H).

3.2 El tratamiento de la amina trifluoroacetato de [(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amina con ácido benzoxazol-2-il-benzoico (4) como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce al compuesto del título ("A9"). LC/MS: 431 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,91-7,78 (m, 2H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,53-7,39 (m, 2H), 4,99, 4,18 (2x s.a., 1H, relación=1:1,3 mezcla de rotámeros), 3,17 (p, J=6,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,27 (s.a., 1H), 2,14-1,79 (m, 5H), 1,30 (d, J=7,0 Hz, 6H).

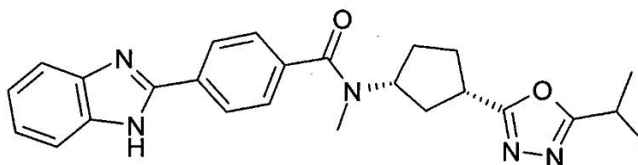
El tratamiento de la amina dio trifluoroacetato de [(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amina (ejemplo 3.1) con un ácido carboxílico de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 1.4 conduce a los siguientes compuestos

[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-metil-amida de ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico ("A10")



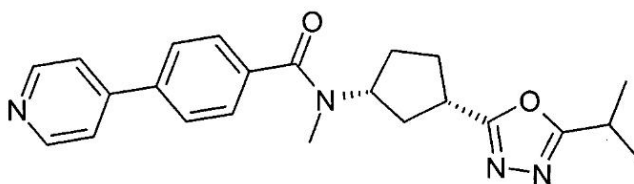
LC/MS: 415 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00-7,87 (m, 4H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,00, 4,24 (2x s.a., 1H, relación=1:1,7 mezcla de rotámeros), 3,37 (s.a., 1H), 3,15 (p, J=6,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,25 (s.a., 1H), 2,13-1,79 (m, 5H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 6H).

4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A11")



LC/MS: 430 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,27-7,16 (m, 2H), 5,01, 4,22 (2x s.a., 1H, relación 1:1,4=mezcla de rotámeros), 3,34 (s.a., 1H), 3,16 (p, J=6,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,26 (s.a., 1H), 2,15-1,76 (m, 5H), 1,29 (d, J=6,9 Hz, 6H).

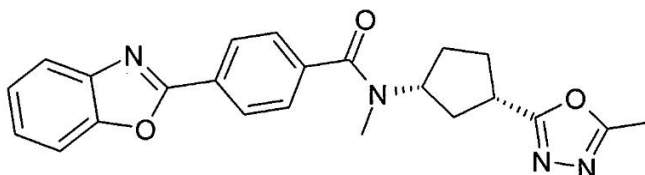
N-[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida ("A12")



LC/MS: 430 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J=6,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,98, 4,22 (2x s.a., 1H, relación=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3,29 (s.a., 1H), 3,16 (p, J=6,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,24 (s.a., 1H), 2,12-1,79 (m, 5H), 1,29 (d, J=7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 4

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]- benzamida ("A13")

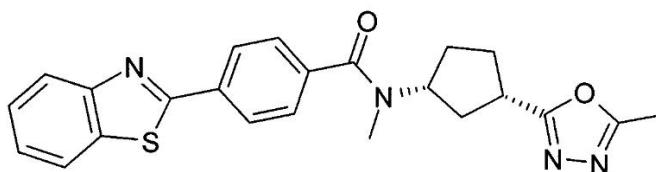


4.1 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.1 a 1.3 con hidrazida de ácido acético se dio trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina; LC/MS: 182 (M+H).

4.2 El tratamiento de trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina (ejemplo 4.1) con ácido benzoxazol-2-il-benzoico (4) como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce al compuesto del título ("A13"); LC/MS: 403 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 5,05, 4,19 (2x s.a., 1H, relación=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (s.a., 1H), 2,16-1,81 (m, 5H).

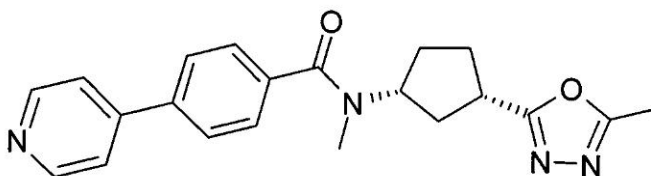
El tratamiento de trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina (ejemplo 4.1) con un ácido carboxílico de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 1.4 conduce a los siguientes compuestos

4-benzotiazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A14")



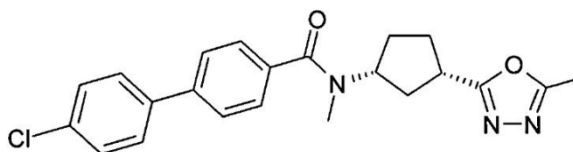
LC/MS: 419 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,12 (m, 3H), 8,09 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,49 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 5,02, 4,21 (2x s.a., 1H, relación=1:1,4 mezcla de rotámeros), 3,36 (s.a., 1H), 2,89 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s.a., 1H), 2,14-1,79 (m, 5H).

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



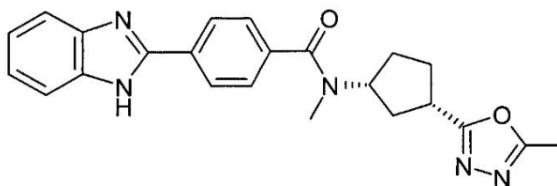
LC/MS: 363 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,98, 4,22 (2x s.a., 1H, relación=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,89 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s.a., 1H), 2,13-1,79 (m, 5H);

metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico ("A16")



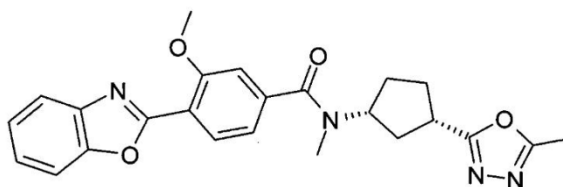
LC/MS: 396 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (d, $J=8,5$ Hz, 4H), 7,54 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 4,96, 4,27 (2x s.a., 1H, relación=1:1,3 mezcla de rotámeros), 3,33 (s.a., 1H), 2,88 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (s.a., 1H), 2,12-1,75 (m, 5H);

4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A17")



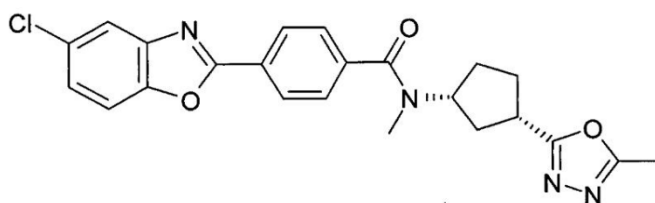
LC/MS: 402 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (s, 1H; NH), 8,23 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,60 (s.a., 2H), 7,56 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,27-7,13 (m, 2H), 4,98, 4,19 (2x s.a., 1H, relación=1:1,5 mezcla de rotámeros), 2,89 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s.a., 1H), 2,14-1,75 (m, 5H);

4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A18")



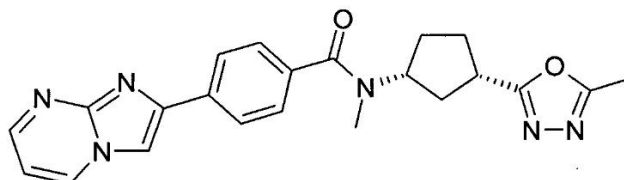
5 LC/MS: 433 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,43 (p, J=7,1 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,02, 4,21 (2x s.a., 1H, relación=1:1,3 mezcla de rotámeros), 3,44 (s.a., 1H), 2,91 (s.a., 3H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s.a., 1H), 2,13-1,76 (m, 5H);

4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A19")



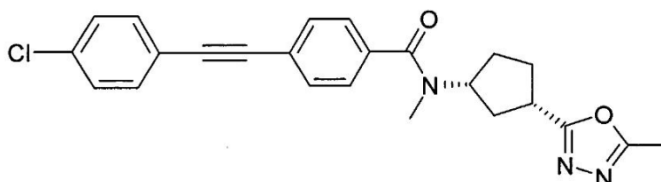
10 LC/MS: 437 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,00, 4,17 (2x s.a., 1H, relación=1:1,2 mezcla de rotámeros), 3,42 (s.a., 1H), 2,90 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s.a., 1H), 2,13-1,74 (m, 5H);

4-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A20")



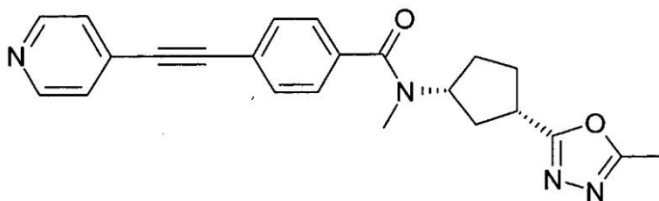
15 LC/MS: 403 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J=4,1, 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,07 (dd, J=6,7, 4,1 Hz, 1H), 4,96, 4,30 (2x s.a., 1H, relación=1:1,7 mezcla de rotámeros), 3,33 (s.a., 1H), 2,89 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s.a., 1H), 2,11-1,80 (m, 5H);

4-(4-cloro-feniletinil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A21")



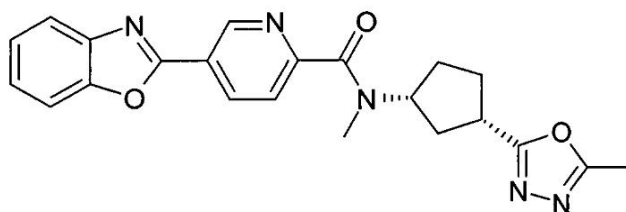
20 LC/MS: 420 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 2H), 4,97, 4,14 (2x s.a., 1H, relación=1:1,4 mezcla de rotámeros), 2,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (s.a., 1H), 2,11-1,73 (m, 5H);

N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-4-piridin-4-iletinil-benzamida ("A22")



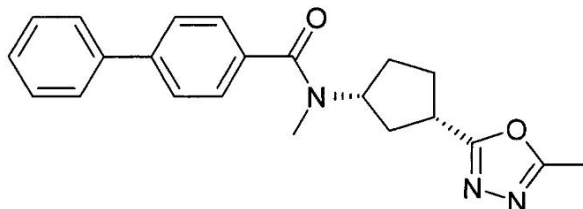
LC/MS: 387 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,98, 4,11 (2x s.a., 1H, relación=1:1,7 mezcla de rotámeros), 3,38 (s.a., 1H), 2,86 (s, 3H), 2,46 (s.a., 3H), 2,21 (s, 1H), 2,11-1,71 (m, 5H);

- 5 metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 5-benzoxazol-2-il-piridina-2-carboxílico ("A23")



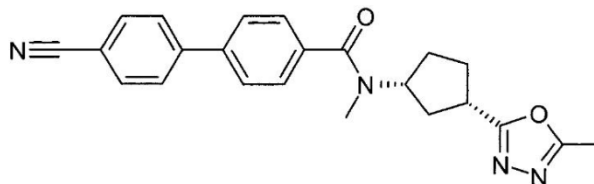
- 10 LC/MS: 404 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) (mezcla de rotámeros) δ 9,36 (s, 1H), 8,65 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=15,9, 7,8 Hz, 2H), 7,78 (t, J=9,3 Hz, 1H), 7,48 (dt, J=15,7, 7,3 Hz, 2H), 5,05, 4,20 (2x m), 3,48, 3,25 (2x m), 2,96, 2,86 (2x s, 3H), 2,47, 2,45 (2x s, 3H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 5H);

metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico ("A24")



- 15 LC/MS: 362 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (dd, J=11,5, 7,8 Hz, 4H), 7,51 (t, J=7,7 Hz, 4H), 7,41 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,98, 4,30 (2x s.a., 1H, relación=1:1,8 mezcla de rotámeros), 3,35 (s.a., 1H), 2,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s.a., 1H), 2,13-1,78 (m, 5H);

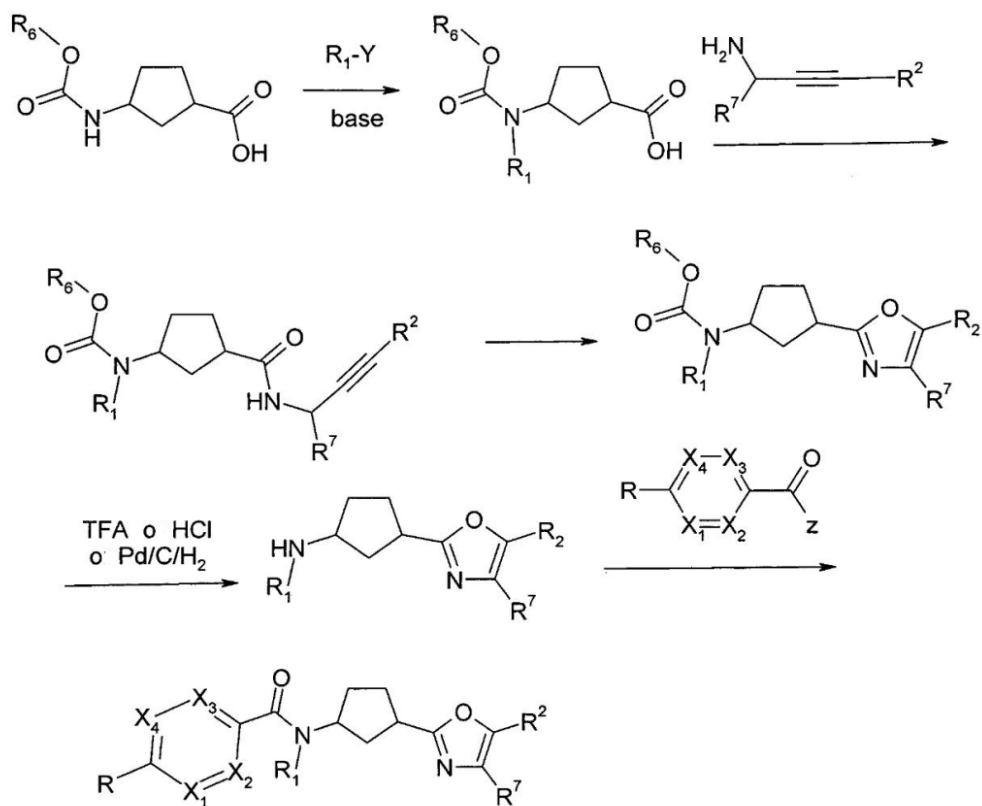
metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico ("A25")



- 20 LC/MS: 387 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97-7,90 (m, 4H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,98, 4,24 (2x s.a., 1H, relación=1:1,8 mezcla de rotámeros), 2,89 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (s.a., 1H), 2,10-1,72 (m, 5H).

Síntesis general 2

Síntesis Oxazol

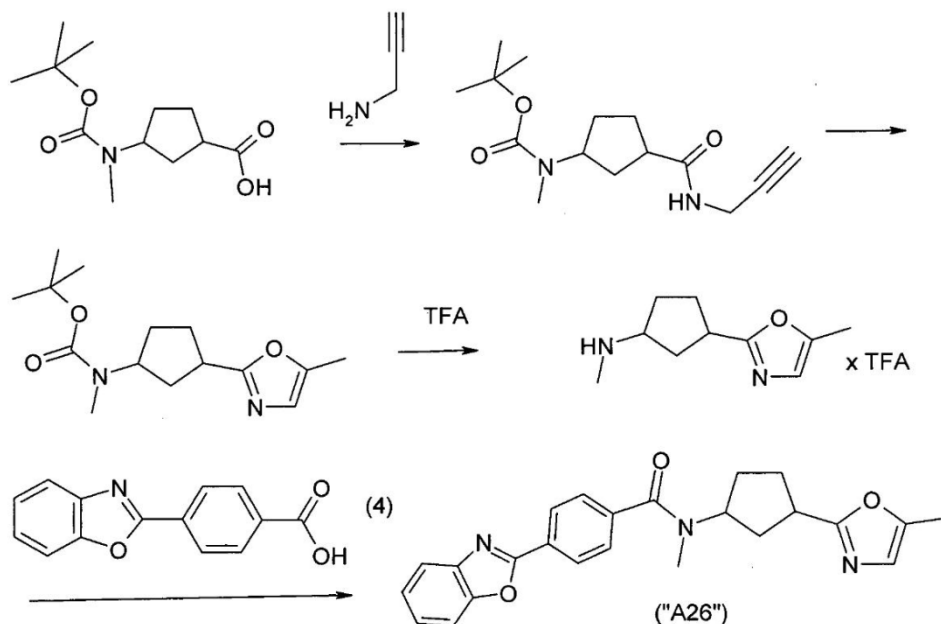


R⁷ indica H, A, [C(R³)₂]_nAr¹;

Z=OH; R₁, R₂, R, X₁, X₂, X₃, X₄ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1.

5 Ejemplo 5

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A26")



5.1 Se disolvieron ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentano-carboxílico (Roberto J. Brea, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5.710-5.713) (220 mg; 0,9 mmol), propargilamina (74,43 μ l; 1,08 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (260 mg; 1,36 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (138,5 mg; 0,9 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo 3x con 10 ml de etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 97:3) para producir 237 mg (93,5 %) de terc-butil éster de ácido metil-((1R,3S)-3-prop-2-inilcarbamoil-ciclopentil)-carbámico; LC/MS: 303 (M+Na).

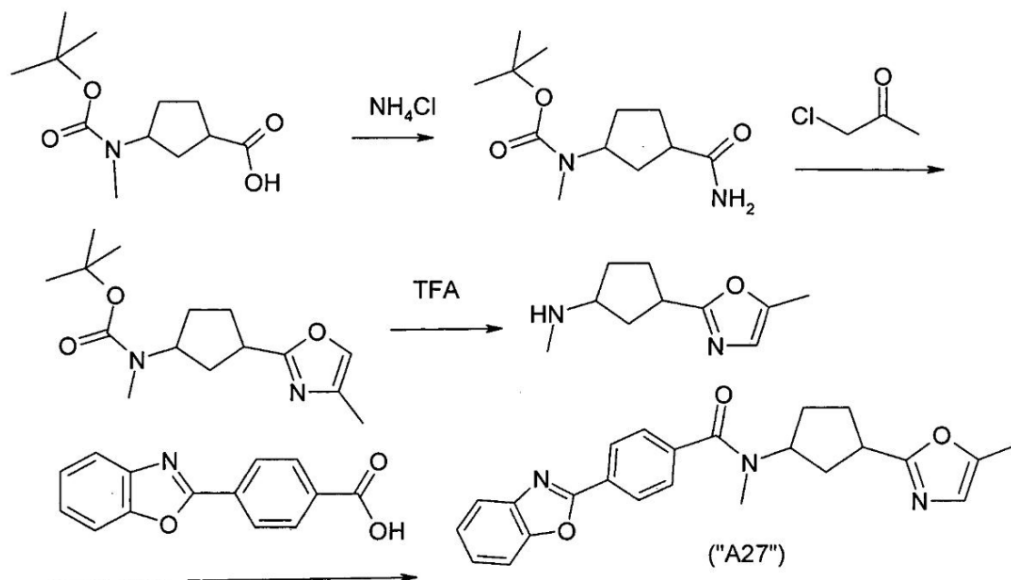
5.2 Se combinaron terc-butil éster de ácido metil-((1R,3S)-3-prop-2-inilcarbamoil-ciclopentil)-carbámico (237 mg; 0,84 mmol) y cloruro de oro(III) (25,6 mg, 0,084 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a 50 °C durante 16 h. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 98:2) para producir 146 mg (61,6 %) de terc-butil éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-carbámico como un aceite incoloro; LC/MS: 281(M+H).

5.3 El tratamiento del terc-butil éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-carbámico (ejemplo 5.2) con ácido trifluoroacético en diclorometano de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 1.3 conduce a trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-amina como un aceite amarillo claro; LC/MS: 181(M+H).

5.4 El tratamiento del trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-amina (ejemplo 5.3) con ácido benzoxazol-2-il-benzoico (4) como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce al compuesto del título ("A26"); LC/MS: 402 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,53-7,36 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,99, 4,15 (2x s.a, 1H, relación=1:1,7 mezcla de rotámeros), 3,14 (s.a., 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s.a, 1H), 2,13-1,72 (m, 5H).

Ejemplo 6

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida ("A27")



6.1 Se disolvieron ácido (1S,3R)-3(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentanocarboxílico (Roberto J. Brea, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5.710-5.713) (220 mg; 0,9 mmol), cloruro de amonio (145,11 mg; 2,7 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (260 mg; 1,36 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (138,5 mg; 0,9 mmol) y 4-metilmorfolina en 5 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a t.a durante 18 h. La solución de reacción se concentró a temperatura reducida, el residuo se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo 3x con 10 ml de etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 95,5) para producir 180 mg (82,2 %) de terc-butil-éster de ácido ((1R,3S)-carbamoil-ciclopentil)-metil-carbámico; LC/MS: 265 (M+Na).

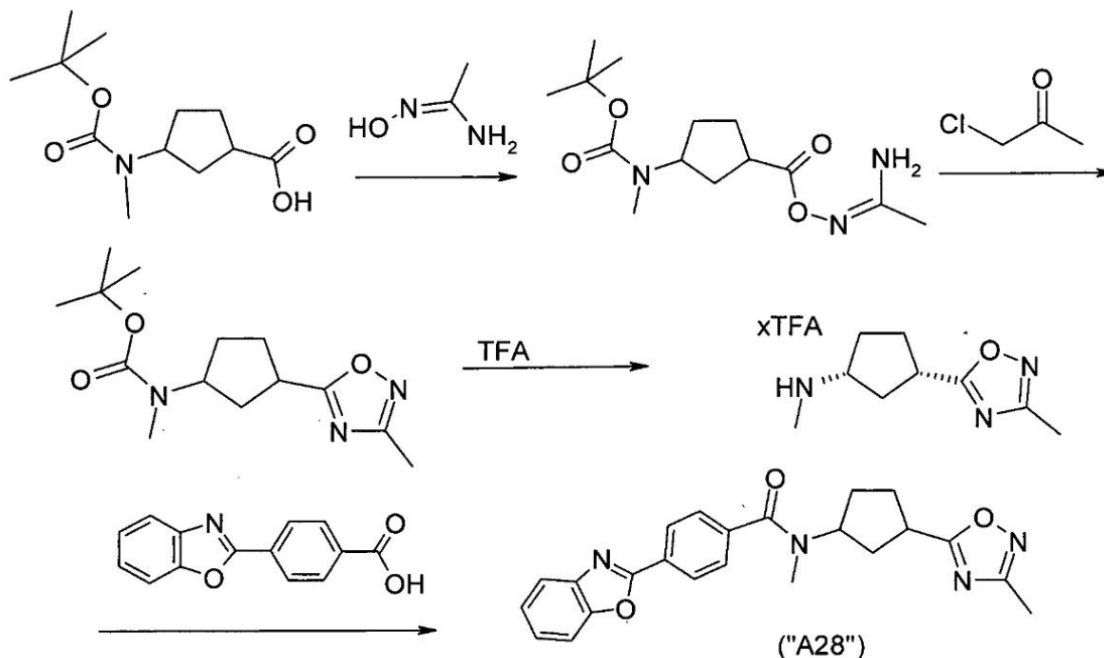
6.2 Se combinaron terc-butil-éster de ácido ((1R,3S)-carbamoil-ciclopentil)-metil-carbámico (180 mg; 0,74 mmol) y cloroacetona (179,3 mg; 2,23 mmol) en etanol (1 ml) y se agitaron a reflujo durante 65 h. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 90:10) para producir 165 mg (79,3 %) de terc-butil-éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-carbámico como un aceite amarillo; LC/MS: 281 (M+H).

6.3 El tratamiento del terc-butil-éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-carbámico (ejemplo 6.2) con ácido trifluoroacético en diclorometano de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 1.3 conduce a trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-amina como un aceite marrón; LC/MS: 181 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 2H; NH₂⁺), 7,69 (s, 1H), 3,56 (dt, J=13,6, 6,5 Hz, 1H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,58 (t, J=5,5 Hz, 3H), 2,45 (dd, J=13,9, 6,5 Hz, 1H), 2,12-1,98 (m, 5H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H).

6.4 El tratamiento de trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-amina (ejemplo 6.3) con ácido benzoxazol-2-il-benzoico (4) como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce al compuesto del título ("A27"); LC/MS: 402 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 4,99, 4,15 (2x s.a, 1H, relación=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3,14 (s.a., 1H), 2,91 (s, 3H), 2,22 (s.a, 1H), 2,06-1,74 (m, 5H).

Ejemplo 7

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopentil]-benzamida ("A28")



7.1 Se disolvieron ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentanocarboxílico (Roberto J. Brea, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5.710-5.713) (500 mg; 2,05 mmol), N-hidroxi-acetamida (228,37 mg; 3,1 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida (590,9 mg; 3,1 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (314,7 mg; 2,05 mmol) y 4-metilmorfolina (677,83 μ l) en 10 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo 3x con 10 ml de etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para producir 680 mg (97,3 %) de [(E)-1-aminoetilidenoamino] (1S,3R)-3-[terc-butoxi-carbonil(metil)amino]ciclopentanocarboxilato como un aceite incoloro; LC/MS 322 (M+Na).

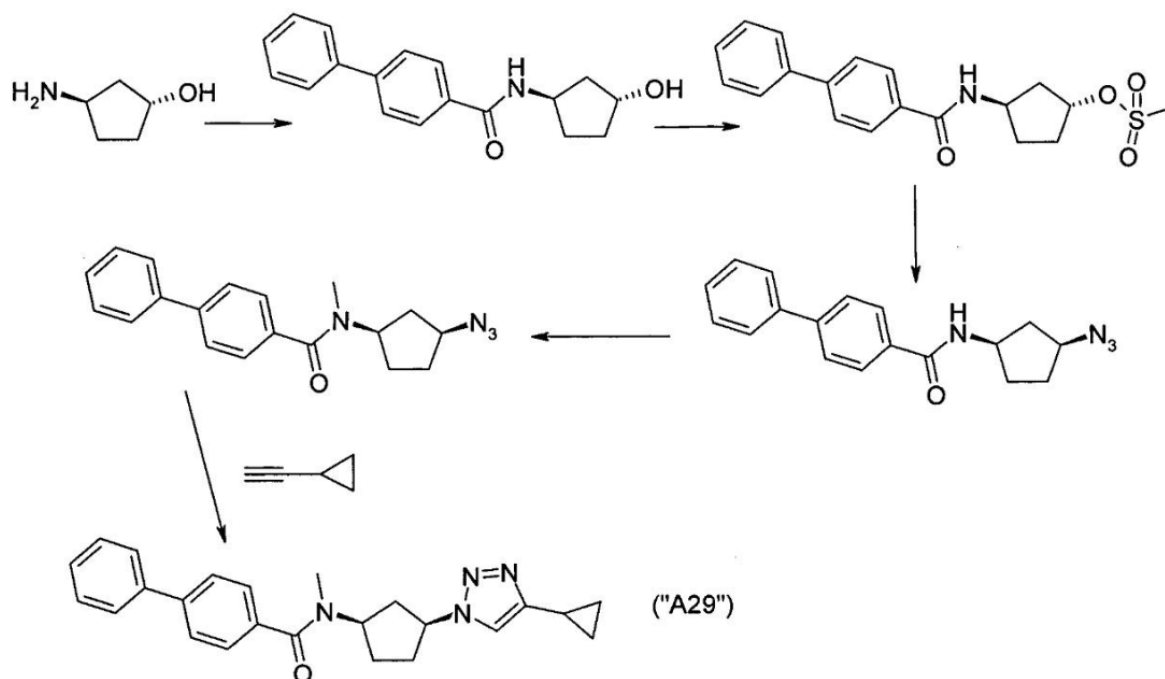
7.2 Se combinaron [(E)-1-aminoetilidenoamino] (1S,3R)-3-[terc-butoxicarbonil(metil)-amino]ciclopentanocarboxilato (480 mg; 1,6 mmol) y acetato de sodio anhidro (144,7 mg; 1,76 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) y se agitaron a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se echó en 100 ml de agua y se extrajo 2x 100 ml de etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (diclorometano:metanol 90:10) para producir 240 mg (36,2 %) terc-butyl éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopentil]-carbámico como un aceite incoloro; LC/MS: 182 (M+H-BOC)

7.3 El tratamiento del terc-butyl éster de ácido metil-[(1R,3S)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopentil]-carbámico con ácido trifluoroacético en diclorometano de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 1.3 conduce a trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopentil]-amina como un aceite incoloro; LC/MS: 182 (M+H).

7.4 El tratamiento de trifluoroacetato de metil-[(1R,3S)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopentil]-amina (ejemplo 7.3) con ácido benzoxazol-2-il-benzoico (4) como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce al compuesto del título ("A28"); LC/MS: 403 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34-8,18 (m, 2H), 7,83 (dd, $J=14,6$, 7,3 Hz, 2H), 7,63 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,45 (pd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 2H), 5,02, 4,20 (2x s.a, 1H, relación=1:1,8 mezcla de rotámeros), 3,64, 3,48 (2x s.a, 1H, relación=1:1,6 mezcla de rotámeros), 2,90 (s.a., 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,11-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 8

[3-(4-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-ciclopentil]-metil-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-carboxílico ("A29")



8.1 El tratamiento de clorhidrato de (rac)-trans-3-amino-ciclopentanol con ácido bifenil-4-carboxílico como se describió anteriormente en el ejemplo 1.4 conduce a -(3-hidroxi-ciclopentil)-amida de ácido trans-bifenil-4-carboxílico como cristales beige claro; LC/MS: 282 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J=7,4 Hz, 1H; NH), 7,93 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,84-7,65 (m, 4H), 7,49 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,40 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,57-4,37 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,72 (ddd, J=13,4, 7,9, 5,9 Hz, 1H), 1,61-1,36 (m, 2H).

8.2 La suspensión de -(3-hidroxi-ciclopentil)-amida de ácido trans-bifenil-4-carboxílico (1,46 g; 5,19 mmol) y trietilamina (1,44 ml) en acetona (40 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (0,60 ml; 7,78 mmol). La suspensión se agitó durante 2 h a 0 °C y 18 h a t.a., se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo 3x con 10 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarápida para producir 0,85 g (44,7 %) de -3-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-ciclopentil éster de ácido (rac)-trans-metanosulfónico como un sólido blanco; LC/MS: 360 (M+H).

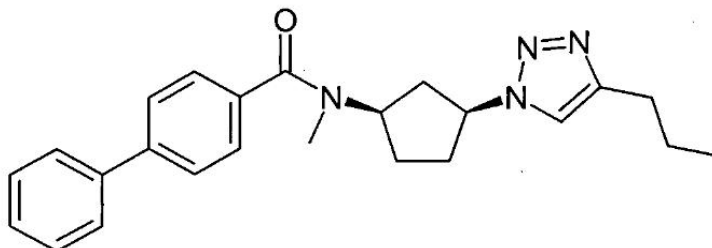
8.3 La solución de -3-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-ciclopentil éster de ácido (rac)-trans-metanosulfónico (0,84 g; 2,34 mmol) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) y agua (1,5 ml) se trató con azida de sodio (0,21 g; 3,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 45 min y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (diclorometano:acetato de etilo 96,4) para producir 167 mg (23,6 %) de -3-azido-ciclopentil)-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico como cristales blancos; LC/MS: 307 (M+H).

8.4 La solución de -3-azido-ciclopentil)-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico (167 mg; 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite de parafina) (65,41 mg; 1,63 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodometano (232,1 mg; 1,63 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a t.a. La mezcla de reacción se echó en 20 ml de agua y se extrajo 3x con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (acetato de etilo:n-heptano 1:1) para producir 116 mg (66,4 %) de -3-azido-ciclopentil)-metil-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico como un sólido blanco; LC/MS: 321 (M+H).

8.5 La suspensión de -3-azido-ciclopentil)-metil-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico (30 mg; 0,09 mmol) en agua (0,45 ml) y terc-butanol (0,45 ml) se trató con polvo fino de cobre (4,76 mg; 0,075 mmol), solución en agua de sulfato de cobre(II) 1M (18,73 µl; 0,02 mmol) y etinil-ciclopropano (6,5 mg; 0,1 mmol), se agitó en un reactor por microondas a 125 °C durante 10 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5 % (10 ml) y se extrajo 3x con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se

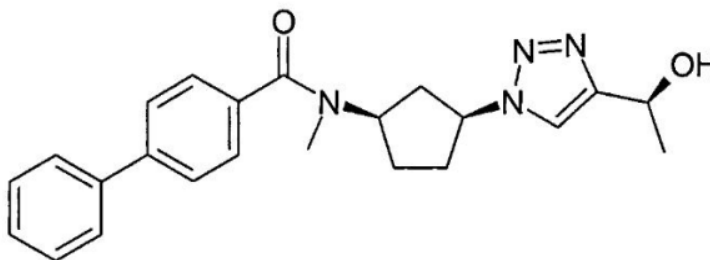
lavarón con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarápida para producir El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano:metanol 95:5) para producir 27 mg (74,6 %) de [-3-(4-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-ciclopentil]-metil-amida de ácido de (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico ("A29") como una espuma blanca; LC/MS: 387 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s.a, 1H), 7,72 (t, $J=7,9$ Hz, 4H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,40 (t, $J=7,4$, 1H), 5,15, 4,48 (2x s.a, 1H, relación=1:2,7 mezcla de rotámeros), 5,06 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,20 (s.a., 1H), 2,12-1,70 (m, 4H), 0,84 (s.a., 2H), 0,65 (s.a., 2H).

Metil-[3-(4-propil-[1,2,3]triazol-1-il)-ciclopentil]-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico ("A30")



10 El tratamiento del -3-azido-ciclopentil)-metil-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico (ejemplo 8.4) con 1-pentino de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 8.5 conduce a metil-[3-(4-propil-[1,2,3]triazol-1-il)-ciclopentil]-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico ("A30"); LC/MS: 387 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s.a, 1H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,54-7,43 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,53 (s.a., 1H), 2,92 (s, 3H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,20 (s.a., 1H), 2,11-1,80 (m, 3H), 1,55 (s.a., 2H), 0,86 (s.a., 3H).

15 {(1R,3S)-3-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-metil-amida de ácido bifenil-4-carboxílico ("A31")



El tratamiento del -3-azido-ciclopentil)-metil-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico (ejemplo 8.4) con (S)-(-)-3-butin-2-ol de manera análoga al método anteriormente descrito en el ejemplo 8.5 conduce a la mezcla diastereomérica de {(1R,3S)-3-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-metil-amida de ácido bifenil-4-carboxílico ("A31") y {(1S,3R)-3-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-metil-amida de ácido bifenil-4-carboxílico como un subproducto; LC/MS: 391 (M+H); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s.a, 1H), 7,71 (dd, $J=9,6$, 7,8 Hz, 4H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,40 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 5,12 (s.a., 2H), 4,77 (s.a, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,22 (s.a., 1H), 2,12-1,80 (m, 3H), 1,36 (s.a., 2H).

Datos farmacológicos

25 Tabla 1 Inhibición de FASN de algunos compuestos representativos de la fórmula I

N.º Compuesto	IC ₅₀ FASN (ensayo enzimático)	N.º Compuesto	IC ₅₀ FASN (ensayo enzimático)
"A1"	A	"A21"	A
"A2"	A	"A22"	B
"A3"	A	"A23"	B
"A4"	A	"A24"	A
"A5"	A	"A25"	A
"A6"	A	"A26"	A

N.º Compuesto	IC ₅₀ FASN (ensayo enzimático)	N.º Compuesto	IC ₅₀ FASN (ensayo enzimático)
"A7"	A	"A27"	B
"A8"	B	"A28"	-38 % a 30 µm
"A9"	A	"A29"	C
"A10"	A	"A30"	C
"A11"	A	"A31"	-
"A12"	B		
"A13"	A		
"A14"	A		
"A15"	B		
"A16"	A		
"A17"	A		
"A18"	A		
"A19"	A		
"A20"	-		

IC₅₀: <0,3 µM=A 0,3-3 µM=B 3-50 µM=C

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

5 Ejemplo A: viales de inyección

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en estéril, se transfiere en viales de inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se sellan bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

10 Ejemplo B: Supositorios

Se mezcla una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se echa en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 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 hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas de ojos.

Ejemplo D: Pomada

- 20 500 mg de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 se mezclan con 99,5 g de Vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 25 Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de una manera convencional para dar comprimidos de tal modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grajeas

Los comprimidos se prensan 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.

Ejemplo G: Cápsulas

- 5 2 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 se introducen en cápsulas de gelatina duras de una manera convencional de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 10 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra en estéril, 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 seleccionados del grupo

N.º	Nombre
"A1"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A2"	metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido bifeníl-4-carboxílico
"A3"	4-(4-fluoro-feniletinil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A4"	metil-[(1R,3S)-3-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 4'-ciano-bifeníl-4-carboxílico
"A5"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A6"	[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]metil-amida de ácido 4'-ciano-bifeníl-4-carboxílico
"A7"	4-(1H-bencimidazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A8"	N-[(1R,3S)-3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida
"A9"	4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A10"	[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]metil-amida de ácido 4'-ciano-bifeníl-4-carboxílico
"A11"	4-(1H-bencimidazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A12"	N-[(1R,3S)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-N-metil-4-piridin-4-il-benzamida
"A13"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A14"	4-benzotiazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A15"	N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-4-piridin-4-il-benzamida
"A16"	metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]amida de ácido 4'-cloro-bifeníl-4-carboxílico
"A17"	4-(1H-bencimidazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A18"	4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A19"	4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A20"	4-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A21"	4-(4-cloro-feniletinil)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A22"	N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-4-piridin-4-iletinil-benzamida
"A23"	metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 5-benzoxazol-2-il-piridina-2-carboxílico
"A24"	metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido bifeníl-4-carboxílico
"A25"	metil-[(1R,3S)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amida de ácido 4'-ciano-bifeníl-4-carboxílico
"A26"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida

"A27"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-benzamida
"A28"	4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopentil]-benzamida
"A29"	[-3-(4-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-ciclopentil]-metil-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-carboxílico
"A30"	metil-[3-(4-propil-[1,2,3]triazol-1-il)-ciclopentil]-amida de ácido (rac)-cis-bifenil-4-carboxílico
"A31"	{(1R,3S)-3-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil}-metil-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

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

- 5 2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Compuestos para su uso según la reivindicación 1 y sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.
- 15 4. Compuestos para su uso según la reivindicación 3 para su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, 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 transmisión sanguínea.
5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
6. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
 - 20 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones y
 - (b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.