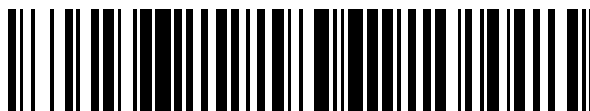


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 798**

51 Int. Cl.:

C07C 271/22 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

C07C 309/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2010 PCT/IB2010/052857**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10150205**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2010 E 10731804 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2445870**

54 Título: **N-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica**

30 Prioridad:

25.06.2009 ES 200901517

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

16.08.2019

73 Titular/es:

**INSTITUT UNIV. DE CIÈNCIA I TECNOLOGIA, S.A.
(100.0%)**

**C/ Álvarez de Castro, 63
Mollet del Vallés, ES**

72 Inventor/es:

**CASTELLS BOLIART, JOSEP;
MIGUEL CENTENO, DAVID ENRIQUE y
PASCUAL GILABERT, MARTA**

ES 2 722 798 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

N-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica

5 Campo de la invención

El campo de la invención es la química médica. La invención hace referencia a *N*-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

10

Antecedentes de la invención

Continuamente se están buscando nuevos compuestos para tratar y prevenir enfermedades y desórdenes. Las empresas farmacéuticas interesadas en el desarrollo de nuevas moléculas activas desarrollan y adquieren compuestos químicos o bibliotecas de compuestos químicos para estudiar su actividad biológica o farmacológica frente a una diana terapéutica determinada, con la finalidad de identificar nuevos productos industrialmente útiles en su sector.

15

Por lo tanto, existe un mercado de empresas cliente para las cuales resulta clave la adquisición de compuestos químicos novedosos, inexplorados biológicamente. Y para las empresas que basan sus líneas de negocio en el diseño y preparación de compuestos químicos o de bibliotecas de compuestos químicos, la comercialización de estos productos presenta un claro interés industrial.

20

Aunque muchos grupos de investigación estén trabajando en la búsqueda de nuevos compuestos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades ya conocidas o nuevas enfermedades, el número de nuevas entidades químicas activas en el mercado no aumenta en la misma proporción. En los últimos años, se ha producido una progresiva reducción del número de medicamentos que entran en el mercado, principalmente debido a las exigencias regulatorias cada vez más rigurosas que han aumentado los requerimientos en cuanto a la seguridad y la eficacia de nuevos fármacos.

25

Los compuestos aquí descritos son útiles para explorar el espacio de diversidad químico, aumentar la diversidad estructural de las moléculas con aplicabilidad en el sector farmacéutico e incrementar los elementos de reconocimiento estructurales para estudiar su interacción con dianas biológicas de interés industrial farmacéutico y de química médica. Por ejemplo, las moléculas pueden ser terapéuticamente útiles como agentes antiinflamatorios o anticoagulantes, entre otras muchas aplicaciones.

30

Los compuestos descritos en esta invención son útiles para ser explorados biológica y farmacológicamente, y por tanto, para contribuir en la búsqueda e identificación de nuevas moléculas cabeza de serie capaces modular la actividad funcional de una diana biológica, dado que dichas moléculas constituyen nuevas fuentes de diversidad química no exploradas hasta la fecha. Los compuestos de la presente invención pueden ser explorados por cualquier método de rastreo biológico conocido. Estos métodos incluyen, pero no están limitados a, ensayos de afinidad a un receptor, ensayos ELISA, "southern", "western" y "northern blot", y ensayos de unión competitiva.

40

US 7,126,006 B2 (The Scripps Research Institute) describe moléculas del tipo glicoluril como estructuras base (*scaffolds*) en la preparación de bibliotecas combinatorias.

45

US 6,939,973 B1 (The Scripps Research Institute) describe moléculas del tipo glicoluril como estructuras base (*scaffolds*) en la preparación de bibliotecas combinatorias.

Chang L L *et al.* in "Highly constrained bicyclic VLA-4 antagonists" (Bioorganic & Medicinal chemistry Letters, Pergamon, Elsevier Science, GB vol. 17, no. 3, 1 January 2007, pages 597-601), discloses *N*-sulfonyl substituted pyrrolidines (Table 1, compounds 5a-d) wherein R¹ is COOH, CH₂COOH; n = 1; R² is 3,5-Cl₂C₆H₄ and R³ is H.

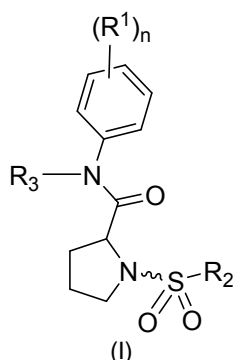
50

WO 03/084941 A2 discloses amide (I4) (examples I4a and I4) wherein R² is H and n = 1. Said amide is obtained via deprotection of amide (I4a) wherein R¹ is H, R⁵ is (CH₃)₃C-OCO and n = 1) by removal of the BOC group with trifluoroacetic acid.

55

Descripción detallada de la invención

La presente invención está relacionada con el compuesto representado por la fórmula (I):



- 5 **R¹** y las sales y estereoisómeros del mismo, donde
R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;
R² es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo o arilo; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;
10 **R³** es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het;
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;
cada **arilo** como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;
15 cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.
20
25

La invención está además relacionada con métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

- 30 La invención está relacionada con los compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, su uso como cabeza de serie para ser explorados biológica y farmacológicamente en el proceso de búsqueda e identificación de nuevos fármacos.

- 35 Empleado en lo anterior y en lo sucesivo, las siguientes definiciones se aplican a no ser que se especifique lo contrario.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

- 40 El término "polihaloC₁₋₆alquilo" como grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihaloC₁₋₆alcoxi, se define como C₁₋₆alquilo mono- o polihalo sustituido, en particular C₁₋₆alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos de halógeno, como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Preferentemente trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoroC₁₋₆alquilo, que son grupos C₁₋₆alquilo donde todos los hidrógenos están sustituidos por átomos de flúor, p. ej. pentafluoroetilo. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido al grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC₁₋₆alquilo, los átomos de halógeno pueden ser el mismo o diferente.
45

- El término "C₁₋₄alquilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "C₁₋₆alquilo" abarca radicales C₁₋₄alquilo y homólogos superiores del mismo con 5 ó 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-fenilo, y similares. Entre los C₁₋₆alquilo es de interés el C₁₋₄alquilo.
50

El término "C₂₋₆alqueno" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y conteniendo entre 2 y 6 átomos de carbono, como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-

butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. Se considera de interés entre C₂₋₆alqueno el C₂₋₄alqueno.

C₃₋₇cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

C₁₋₆alcoxi significa C₁₋₆alquiloxi donde C₁₋₆alquilo es tal y como se ha descrito anteriormente.

Se debe indicar que la posición de los radicales en cualquier estructura molecular utilizada en la definición puede estar en cualquier lugar de dicha estructura siempre y cuando sea químicamente estable.

Por ejemplo piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando una variable tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

De ahora en adelante, en cualquier lugar que se utilice el término "compuesto de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o términos similares, se pretende incluir los compuestos de fórmula (I), todos y cada uno de los subgrupos del mismo, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas. Una parte de esta invención comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificada aquí, así como los *N*-óxidos, sales y posibles formas estereoisoméricas de los mismos. Otra parte de la invención, comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, así como las sales y posibles formas estereoisoméricas de los mismos.

La presente invención también comprende los profármacos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal y como se utiliza aquí hace referencia a todos los posibles compuestos formados a partir de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de átomos pero teniendo estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, y que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.

En referencia a los casos en los que se utiliza (*R*) o (*S*) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la asignación se realiza teniendo en cuenta el compuesto completo y no el sustituyente aislado.

Si no se indica lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcla entre ellos, se pretenden englobar dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos y de los intermedios mencionados en la presente invención se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura básica molecular de dichos compuestos o intermedios. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos e intermedios que poseen un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (p. ej. mínimo del 90% de un isómero y máximo del 10% de otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en concreto, compuestos e intermedios que contengan un exceso estereoisomérico del 90% hasta 100%, más en concreto teniendo exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100% y más en particular teniendo un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben ser entendidos de una forma similar, pero haciendo referencia al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos e intermedios de esta invención pueden ser obtenidas aplicando procesos conocidos en el estado del arte. Por ejemplo, la separación de enantiómeros se puede realizar mediante una cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de ello son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido camfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden ser separados por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, considerando que la reacción tiene lugar de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos utilizarán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física que pueden ser utilizados de manera ventajosa son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos, y los intermediarios utilizados en la preparación del mismo, la configuración estereoquímica absoluta no fue determinada experimentalmente. Un experto en la materia es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos utilizando métodos conocidos del estado de la técnica como, por ejemplo, difracción de rayos X.

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de los átomos que contienen los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que poseen el mismo número atómico pero diferente número másico. De manera general y sin ninguna limitación, se incluyen como isótopos del hidrógeno el tritio y el deuterio. Se incluyen como isótopos del carbono el C-13 y C-14.

El término "profármaco" tal y como se utiliza en el presente texto hace referencia a derivados farmacológicamente aceptables como ésteres, amidas, y fosfatos, de tal forma que el producto resultante de la biotransformación *in vivo* del derivado es el fármaco activo tal y como se define en los compuestos de fórmula (I). Se hace referencia a la definición general del término "profármaco" tal y como aparece en el texto de Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15). Preferiblemente los profármacos tienen una excelente solubilidad en agua, una biodisponibilidad aumentada y se metabolizan fácilmente *in vivo*. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden ser preparados mediante la modificación de grupos funcionales presentes en los compuestos de forma que las modificaciones se escinden, bien por manipulación rutinaria o *in vivo*, del compuesto de partida.

Son preferibles los profármacos de ésteres farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y que derivan de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster, que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol de partida. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilos incluyen ésteres de C₁₋₆alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxicarbonilo C₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarbonilo xietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxicarbonilo xietilo por ejemplo 1-metoxicarbonilo xietilo que pueden ser formados en cualquier grupo carboxilo de los compuestos de la presente invención.

Un grupo éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos como ésteres fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se rompen para formar el grupo hidroxilo de partida. Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropionilo ximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para grupos hidroxilo incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del grupo benzoilo incluyen morfolino y piperacino unidos a través del átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a las posiciones 3- ó 4- del anillo de benzoilo.

Son útiles para uso terapéutico aquellas sales de los compuestos de fórmula (I) donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. De todos modos, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también su aplicación, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas en el alcance de la presente invención.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases, tal y como se mencionan anteriormente, pretenden incluir las sales de adición terapéuticamente activas y no tóxicas de formas ácidas y básicas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con el ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos como hidrácidos, p.ej. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal pueden ser convertidas mediante el tratamiento con la base apropiada en la forma básica libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden ser convertidos en sus sales de adición de amina o metálicas no tóxicas mediante el tratamiento con las bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos, p.ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p.ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "sal de adición" tal y como se ha usado en este documento también comprende los solvatos con los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos que se pueden formar. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

5 El término "amina cuaternaria" tal y como se ha utilizado con anterioridad define las sales de amonio cuaternarias que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de alquilarilo opcionalmente sustituido, p.ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Otros reactantes con buenos grupos salientes también pueden ser utilizados, como por ejemplo trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluensulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno positivamente cargado. Los
10 contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión seleccionado puede ser incluido mediante resinas de intercambio iónico.

15 Las formas *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en el que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido.

Se tendrá en cuenta que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes, o formadores de complejos y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

20 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Tales formas aunque no estén indicadas explícitamente en la fórmula anterior se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

Una realización de la presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de la fórmula (I), en el que aplican una o varias de las condiciones siguientes:

25 **R¹** es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, arilo; Het;
R² es C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo y Het;
R³ es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo sustituido por arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo sustituido por Het; **n** es uno, dos o tres;
 30 cada **arilo** como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;
 35 cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

45 Una realización de la presente invención hace referencia a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de la fórmula (I), en el que una o varias de las condiciones siguientes se aplican:

R¹ es hidrógeno;
R² es C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo y Het;
R³ es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo sustituido por arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo sustituido por Het;
 50 **n** es uno;
 cada **arilo** como grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, y polihaloC₁₋₆alquilo;
 cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los
 55 anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo formado por halo y polihaloC₁₋₆alquilo.

60 Una realización de la presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), donde una o más de las siguientes condiciones aplican:

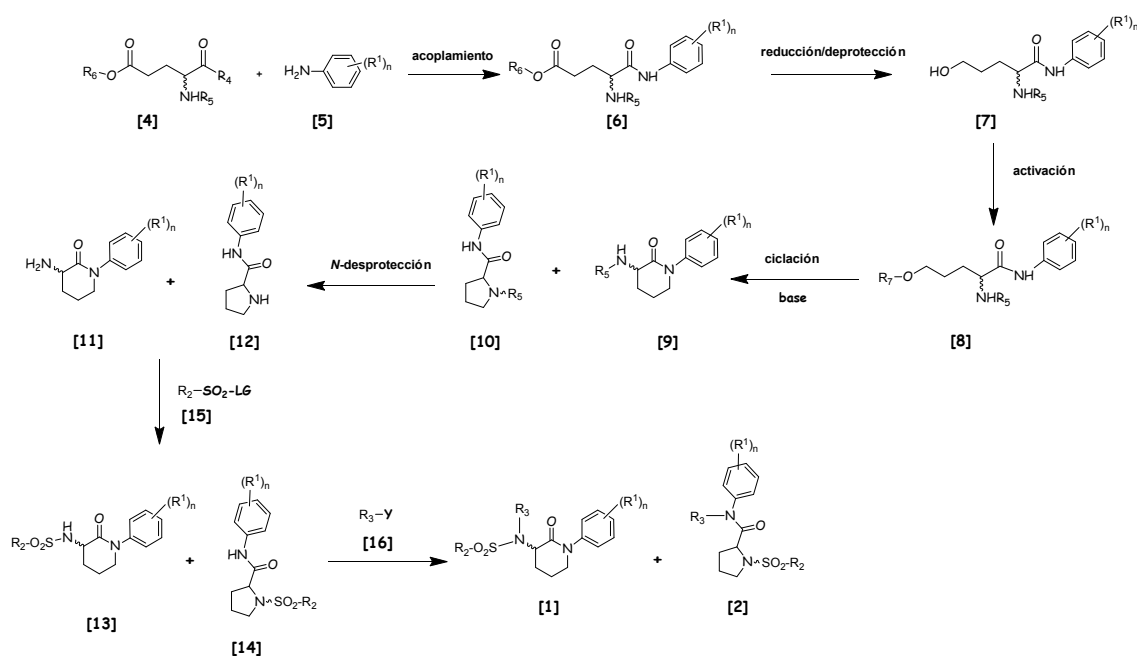
R¹ es hidrógeno;
R² es arilo o Het;
R³ es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo sustituido por arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo sustituido por Het;
 65 **n** es uno;

cada **arilo** como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, y polihaloC₁₋₆alquilo; cada **Het** como un grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo y polihaloC₁₋₆alquilo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados según los procedimientos que se describen a continuación que pretenden ser aplicables tanto para racematos, intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualquier mezcla estereoisomérica.

Los racematos o mezclas estereoquímicas pueden ser separados en sus formas estereoisoméricas en cualquier etapa de los procedimientos sintéticos.

Esquema 1



Según se muestra en el esquema 1 anterior, el acoplamiento de un compuesto de fórmula [4] con el compuesto de amina primaria de fórmula [5] rinde el compuesto derivado amida de fórmula [6]. La reacción de acoplamiento tiene lugar en un solvente orgánico, como un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una temperatura preferiblemente entre $-10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$, más preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$. El compuesto de fórmula [4] comprende un grupo $-CO-R_4$ en la forma de un derivado carboxílico activado, como por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos o ésteres activados como *O*-acilisoureas o derivados aciloxifosfonio. En un caso particular, el compuesto carbonílico es un ácido carboxílico, el derivado carboxílico activado es *O*-acilisourea y el grupo activante es un reactivo de acoplamiento tipo carbodiimida como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), mientras que en otro el agente de acoplamiento es diisopropilcarbodiimida (DIPC).

La correspondiente reacción de reducción o desprotección del compuesto [6] rinde el alcohol de fórmula [7]. En un caso particular, el grupo R_6 es un grupo protector benzílico, y la reacción de desprotección comprende la reducción quimioselectiva del agente protector con un agente reductor como por ejemplo $NaBH_4$ o $Ca(BH_4)_2$ en un disolvente polar prótico, como por ejemplo etanol o 2-propanol a una temperatura preferiblemente entre $-10^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$, más preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $10^{\circ}C$.

La activación del compuesto [7] para formar el compuesto [8] tiene lugar mediante haluros de sulfonilo, preferiblemente haluros de *p*-toluensulfonilo, haluros de metanosulfonilo o haluros de trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base orgánica alifática o aromática, como por ejemplo piridina, imidazol o trietilamina. En un caso particular, el grupo R_7 es un grupo activante de tipo metanosulfonilo, y la reacción ocurre en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, en condiciones anhidras o no anhidras a una temperatura preferiblemente entre $-10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$ y más preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$.

El tratamiento del compuesto [8] bajo condiciones de ciclación rinde el compuesto lactámico de fórmula [9] y el compuesto pirrolidínico de fórmula [10]. La reacción tiene lugar en presencia de una base orgánica o inorgánica, como hidruro sódico, *tert*-butóxido de potasio o diisopropilamido de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente entre -40°C y 0°C. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetronitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

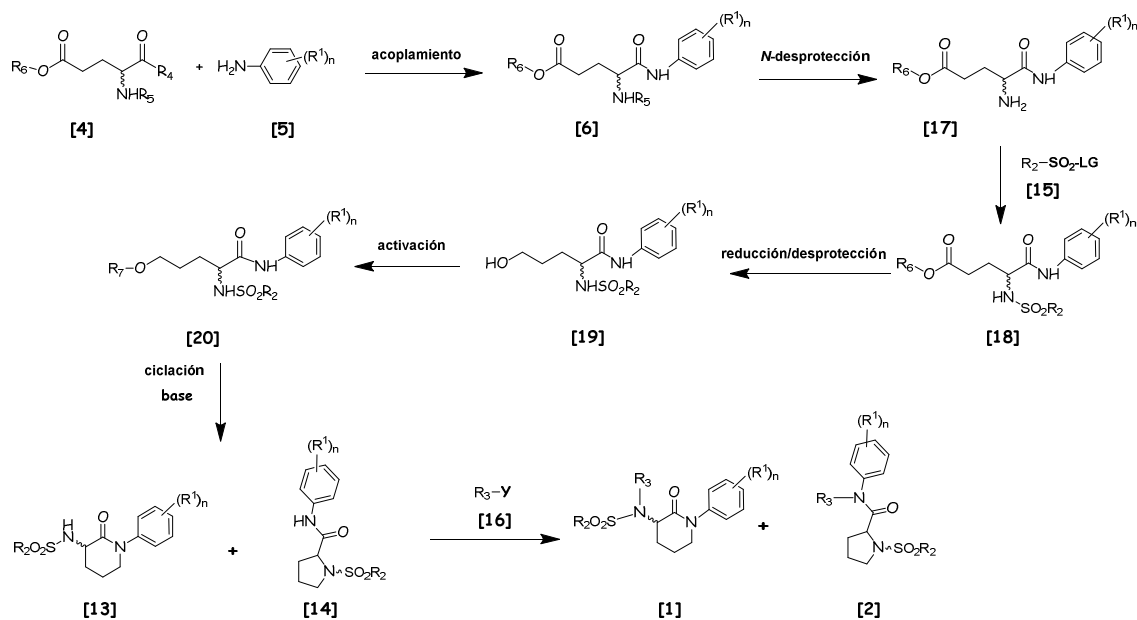
La *N*-desprotección de los compuestos [9] y [10] rinde los compuestos de fórmula [11] y [12] respectivamente, donde R₅ es un grupo protector de aminas, carbamato, derivado tipo urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo. En una realización particular el grupo protector es el grupo *tert*-butoxicarbonilo y el agente desprotector es ácido trifluoroacético en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una concentración de ácido trifluoroacético preferiblemente entre 5% y 90%, más preferiblemente entre 15% y 70%, a una temperatura preferiblemente entre 0°C y 45°C, más preferiblemente entre 10°C y 30°C.

La reacción de sustitución de [11] o [12] con compuestos de fórmula R₂-SO₂-LG, donde LG significa grupo saliente ("leaving group"), donde LG es preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro, rinde las correspondientes sulfonamidas sustituidas de fórmula [13] y [14], respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetronitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 10°C y 25°C.

Bajo condiciones de sustitución o acoplamiento con compuestos de fórmula R₃-Y, donde Y significa "grupo saliente" en reacciones de sustitución y "grupo activante" en reacciones de acoplamiento, donde Y preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro en reacciones de sustitución o un derivado carbonílico activado en reacciones de acoplamiento, los compuestos [13] y [14] son convertidos en los compuestos finales de fórmula [1] y [2], respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico anhidro o no anhidro, preferiblemente acetronitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente -78°C y 25°C.

Tanto mezclas racémicas como compuestos enantioméricamente puros de los compuestos [1] y [2] pueden ser accesibles a través de esta aproximación dependiendo de la integridad estereoquímica del material de partida.

Esquema 2



Alternativamente, los compuestos de Fórmula [1] o [2] pueden ser preparados a través de la aproximación tal y como se indica en la Figura 2. De acuerdo con la Figura 2, el acoplamiento de un compuesto de fórmula [4] con el compuesto de fórmula [5] rinde el compuesto derivado amida de fórmula [6]. La reacción de acoplamiento tiene lugar en un solvente orgánico, como un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una temperatura preferiblemente entre -10°C y 40°C, más preferiblemente entre 0°C y 25°C. El compuesto de fórmula [4] comprende un grupo -CO-R₄ en la forma de un derivado carboxílico activado, como por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos o ésteres activados como *O*-acilisoureas o derivados aciloxifosfonio. En una realización particular, el compuesto carbonílico es un ácido carboxílico, el derivado carboxílico activado es *O*-acilisourea y el grupo activante es un reactivo

de acoplamiento tipo carbodiimida como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida (DCC), mientras que en otro el agente de acoplamiento es diisopropilcarbodiimida (DIPC).

5 La *N*-desprotección del compuesto [6] rinde el compuesto de fórmula [17]. En un caso particular el grupo protector es el grupo *tert*-butoxicarbonilo y el agente desprotector es ácido trifluoroacético en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una concentración de ácido trifluoroacético preferiblemente entre 5% y 90%, más preferiblemente entre 15% y 70%, a una temperatura preferiblemente entre 0°C y 45°C, más preferiblemente entre 10°C y 30°C.

10 La reacción de acoplamiento de [17] con compuestos de fórmula R_2-SO_2-LG , donde LG significa "grupo saliente" ("leaving group"), donde LG es preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro, rinde las correspondientes sulfonamidas sustituidas de fórmula [18]. El disolvente de reacción es un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 10°C y 25°C.

20 La correspondiente reacción de reducción o desprotección del compuesto [18] rinde el alcohol de fórmula [19]. En una realización preferente particular, el grupo R_6 es un grupo protector bencílico, y la reacción de desprotección comprende la reducción quimioselectiva del agente protector con un agente reductor como por ejemplo $NaBH_4$ o $Ca(BH_4)_2$ en un disolvente polar prótico, como por ejemplo etanol o 2-propanol a una temperatura preferiblemente entre -10°C y 25°C, más preferiblemente entre 0°C y 10°C.

25 La activación del compuesto [19] rinde el compuesto [20]. La reacción tiene lugar mediante haluros de sulfonilo, preferiblemente haluros de *p*-toluensulfonilo, haluros de metanosulfonilo o haluros de trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base orgánica alifática o aromática, como por ejemplo piridina, imidazol o trietilamina. La reacción ocurre en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, en condiciones anhidras o no anhidras a una temperatura preferiblemente entre -10°C y 40°C y más preferiblemente entre 0°C y 25°C.

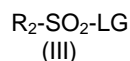
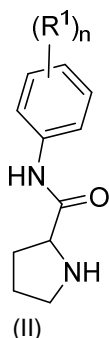
30 El tratamiento del compuesto [20] bajo condiciones de ciclación rinde el compuesto lactámico de fórmula [13] y el compuesto pirrolidínico de fórmula [14]. La reacción tiene lugar en presencia de una base orgánica o inorgánica, como hidruro sódico, *tert*-butóxido de potasio o diisopropilamiduro de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente entre -40°C y 0°C. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

35 Bajo condiciones de sustitución o acoplamiento con compuestos de fórmula R_3-Y , donde Y significa "grupo saliente" en reacciones de sustitución y "grupo activante" en reacciones de acoplamiento, donde Y preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro en reacciones de sustitución o un derivado carboxílico activado en reacciones de acoplamiento, los compuestos [13] y [14] son convertidos en los compuestos finales de fórmula [1] y [2], respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente -78°C y 25°C.

45 Tanto mezclas racémicas como compuestos enantioméricamente puros de los compuestos [1] y [2] pueden ser accesibles a través de esta aproximación dependiendo de la integridad estereoquímica del material de partida.

Así pues, en una realización, la presente invención hace referencia al proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal y como se describe aquí, dicho proceso comprende:

a) Reaccionar en un medio adecuado un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



50

y

b) opcionalmente, en un medio adecuado continuar la reacción del producto del paso a) con R_3-Y ; donde

R_1 , R_2 , R_3 , y n tienen la misma definición que en lo indicado anteriormente;

LG es un grupo saliente;

Y es un grupo activante en reacciones de acoplamiento o un grupo saliente en reacciones de sustitución.

5 El medio adecuado de la reacción en el paso a) es un disolvente clorado anhidro o no, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0° C y 40°C, más preferiblemente entre 0°C y 25°C.

10 El medio adecuado de la reacción en el paso b) es en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico o diisopropilamido de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente entre -78°C y 25°C. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

El término grupo saliente preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro.

15 El término "grupo activante" es preferiblemente pero no de forma limitada un activante carboxílico en reacciones de acoplamiento, preferiblemente en forma de cloruro de ácido, anhídrido, o ésteres activos, como derivados *O*-acilisoureas o aciloxifosfonio.

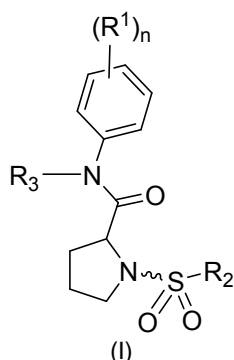
20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden interconvertir entre ellos siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidos. Por ejemplo, grupos amino pueden ser *N*-alquilados, grupos nitro reducidos a grupos amino, átomos de halógeno pueden ser intercambiados por otros halógenos.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas *N*-óxido siguiendo procesos conocidos para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede generalmente ser llevada a cabo por la reacción de un material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Como peróxido inorgánico apropiado se incluye, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metal alcalino o peróxido de metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; Como peróxido orgánico adecuado se incluyen peróxidos de ácidos como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halógenos, p. ej. ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácido peroxoalcanoico, p. ej. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, ej. *tert*-butil hidroperóxido. Son solventes apropiados, por ejemplo, agua, alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

35 Formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante procesos conocidos del estado del arte. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos físicos como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej. cromatografía en contra corriente, cromatografía líquida y similares.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procesos resolutivos conocidos en el estado del arte. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente ácidos o básicos pueden ser convertidos en sus correspondientes sales diastereoméricas por una reacción con un ácido quiral adecuado, o base quiral adecuada respectivamente. Dichas sales diastereoméricas son subsecuentemente separadas, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados de las sales por un ácido o una base. Como una forma alternativa de separación de formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluye la cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida empleando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras podrían proceder de la correspondiente forma estereoquímicamente isomérica pura del material de partida apropiado, asegurando que la reacción tiene lugar estereoespecíficamente. Preferiblemente si un estereoisómero específico es deseado, dicho compuesto puede ser sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear de forma ventajosa los materiales de partida enantioméricamente puros.

50 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos podrían por consiguiente ser utilizados para ser explorados biológica y farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos. El uso antes mencionado comprende los compuestos de fórmula (I) y sus sales y estereoisómeros de los mismos,



donde

5 R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo o arilo; C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, o arilo; arilo; Het; o $-NR^{4a}R^{4b}$, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6} alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

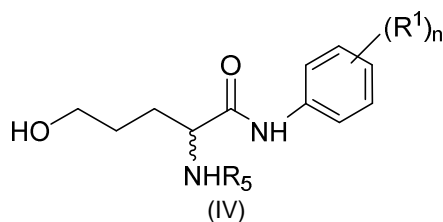
10 R^3 es C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquilo sustituido con arilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con Het;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

15 cada **arilo** como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

20 cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, y C_{3-7} cicloalquilo.

25 Se describen compuestos de fórmula (IV) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (IV), y las sales y estereoisómeros de los mismos, donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



30 donde

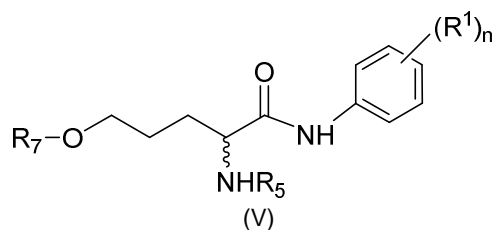
R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

35 R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

40 La descripción además se refiere a los compuestos de fórmula (IV) *per se*, los cuáles no forman parte de la presente invención, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

45 Se describen compuestos de fórmula (V) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (V), los cuáles no forman parte de la presente invención, y las sales y estereoisómeros de los mismos, donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

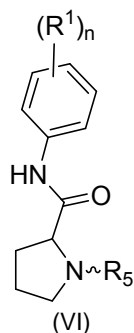
R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

R_7 es un grupo activante de hidroxilo, preferiblemente en forma de ester sulfonato, *para*-toluensulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

Se describen compuestos de fórmula (V) *per se*, los cuáles no forman parte de la presente invención, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

También se describen compuestos de fórmula (VI) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (VI), los cuáles no forman parte de la presente invención, y las sales y estereoisómeros de los mismos, donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

R_5 es un grupo protector de aminas, carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

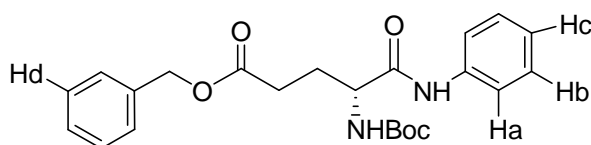
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

Se describen compuestos de fórmula (VI) *per se*, los cuáles no forman parte de la presente invención, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y en ningún caso limitarla.

Ejemplo 1: Preparación del intermedio [6a]: 4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-(fenilamino)-5-oxopentanoato de bencilo



[6a]

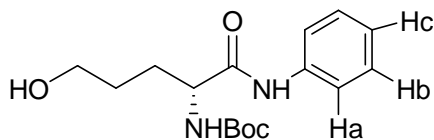
Sobre una suspensión de Boc-*L*-glutamato de 5-bencilo **[4a]** (41 g, 122 mmol) en 45 ml de DCM anhidro (Diclorometano anhidro) a 0°C, se adicionó gota a gota durante 15 minutos una disolución de DCC (diclohexilcarbodiimida) (30.1 g, 146 mmol) en DCM anhidro (45 ml). El sólido blanco formado se sometió a ultrasonidos. Posteriormente, anilina anhidra (11.1 ml, 11.3 mmol) se añadió gota a gota durante diez minutos sobre el balón de reacción a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y posteriormente se filtró a través de Celite® para eliminar el material insoluble. El filtrado resultante se evaporó hasta sequedad y se purificó cromatográficamente, rindiendo el producto esperado (47.2 g, 94%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 8.40 (br, 1H, CONHPh), 7.43 (d, 2H, *J*=7.7 Hz, 2H_a), 7.28 (d, 2H, *J*=7.7 Hz, H_b), 7.20 (m, 5H, 5xH_d), 7.02 (t, 1H, *J*=7.4 Hz, H_c), 5.35 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, CHNH_{Boc}), 5.04 (d, 2H, *J*=2.6 Hz, BnOCH₂), 4.26 (sa, 1H, CH₂CHNH_{Boc}), 2.60-2.52 (mc, 1H, 1xOCOCH₂CH₂), 2.46-2.38 (mc, 1H, 1x OCOCH₂CH₂), 2.21-2.12 (mc, 1H, 1xOCOCH₂CH₂), 1.99-1.90 (mc, 1H, 1x OCOCH₂CH₂), 1.40 (s, 9H, NHCO₂C(CH₃)₃) ppm.

MS: Modo positivo [M + Na]⁺ = 435.
MS: Modo negativo [M + 2 H₂O - H]⁻ = 447.

CAS nr: [126349-57-3]

Ejemplo 2: Preparación del intermedio [7a]: 1-(Fenilamino)-5-hidroxi-1-oxo-2-pentilcarbamato de *tert*-butilo



[7a]

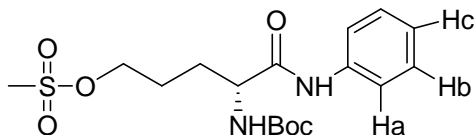
Sobre una suspensión de NaBH₄ (12.5 g, 342 mmol) en 200 ml de etanol (EtOH) a 0°C se añadió CaCl₂ molido (19.9 g, 171 mmol) en varias porciones durante 15 min. Posteriormente, el compuesto **[6a]** (35.2 g, 85.8 mmol) se adicionó en varias porciones durante 10 min. La reacción se dejó en agitación durante 3.5 h, dejando aumentar la temperatura hasta ambiente. El crudo se neutralizó a 0°C usando HCl 0.1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y la fase orgánica se lavó con disolución de NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso obtenido se purificó cromatográficamente sobre SiO₂ en Hexano/ AcOEt (40:60), rindiendo el producto deseado (17.4 g, 65%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 8.85 (br, 1H, CONHPh), 7.50 (dd, 2H, *J*₁=8.7 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 2xH_a), 7.27 (dd, 2H, *J*₁=8.4 Hz, *J*₂=7.8 Hz, 2xH_b), 7.08 (t, 1H, *J*₁=7.2 Hz, H_c), 5.57 (sa, 1H, *J*=5.7 Hz, CHNH_{Boc}), 4.41 (br, 1H, *J*=5.7 Hz, CHNH_{Boc}), 3.74 (m, 2H, CH₂OH), 2.94 (br, 1H, CH₂OH), 2.0-1.65 (mc, 4H, CH₂CH₂), 1.44 (s, 9H, NHCO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ: 170.6 (C=O), 156.2 (C(CH₃)₃), 137.7 (NHCO₂), 128.9 (C_{Ar}-H_b), 124.3 (C_{Ar}-H_c), 119.9 (C_{Ar}-H_a), 62.4 (CH₂OH), 54.6 (CHNH_{Boc}), 30.1 (CH₂CH₂), 28.3 (NHCO₂C(CH₃)₃), 28.0 (CH₂CH₂) ppm.

MS: Modo positivo [M + H]⁺ = 309, [M + Na]⁺ = 331.
MS: Modo negativo [M - H]⁻ = 307

Ejemplo 3: Preparación del intermedio [8a]: Metanosulfonato de 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(fenilamino)-5-oxopentilo



[8a]

Sobre una solución del compuesto **[7a]** (0.98 g, 3.19 mmol) en 10 ml de DCM anhidro se añadió trietilamina (NEt₃) anhidra (0.66 ml, 4.76 mmol) a 0°C. Posteriormente a 0°C se adicionó cloruro de mesilo (3.86 mmol) y el crudo se agitó durante 2 h a esta temperatura. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad, y se filtró a través de SiO₂ usando

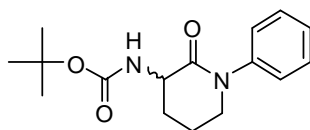
AcOEt como eluyente. Una vez evaporado el filtrado, se cristalizó en acetona a 0°C, rindiendo 1.12 g (91%) de producto esperado.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.435 (s, 1H), 7.512 (dd, *J*₁=7.8 Hz, *J*₂=8.4 Hz, 2H), 7.293 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.091 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.375 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.306 (m, 2H), 3.302 (s, 3H), 2.095-1.750 (m, 4H), 1.446 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 170.03, 156.15, 137.63, 128.93, 124.41, 119.83, 69.18, 53.67, 37.46, 28.84, 28.28, 25.34 ppm.

MS: Modo positivo [M + Na]⁺ = 409.
MS: Modo negativo [M+2H₂O - H]⁻ = 421.

Ejemplo 4: Preparación del intermedio [9a]: 1-Fenil-2-oxo-3-piperidilcarbamato de *tert*-butilo



[9a]

15

En condiciones de atmósfera inerte, sobre una disolución del compuesto [8a] (0.200 g, 0.52 mmol) en THF (tetrahidrofurano) anhidro (5 ml) se adicionó a 0°C una disolución de diisopropilamido de litio (LDA) en THF anhidro (1.04 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2.5h, dejando aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó cromatográficamente sobre Al₂O₃ usando Hexano/AcOEt desde 70/30 hasta 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.09 g (60%) del producto esperado [9a] y 0.06 g (40%) del subproducto [10a].

20

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.39 (t, *J*=7.6 Hz, 2H_{Ar}), 7.25 (m, 3 H_{Ar}), 5.5 (br, 1H, NHBoc), 4.26 (m, 1H, CHNH_{Boc}), 3.71 (m, 2H, -CHCH₂CH₂CH₂-), 2.61 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂-), 2.04 (m, 2H, -CHCH₂CH₂CH₂-), 1.71 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂-), 1.46 (s, 9H, ^tBu) ppm.

25

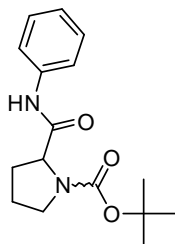
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 169.94 (CONH), 155.94 (OCONH), 142.47 (C_q, C_{Ar}), 129.15 (CH, C_{Ar}), 126.81 (CH, C_{Ar}), 125.64 (CH, C_{Ar}), 79.622 (C_q, ^tBu), 51.90 (-CHCH₂CH₂CH₂-), 50.14 (-CHCH₂CH₂CH₂-), 28.36 (CH₃, ^tBu), 27.39 (-CHCH₂CH₂CH₂-), 21.14 ppm (-CHCH₂CH₂CH₂-).

30

MS: Modo positivo [M+H]⁺=291, [M+Na]⁺=313.

Ejemplo 5: Preparación del intermedio [10a]: 2-(Fenilcarbamoyl)-1-pirrolidinacarboxilato de *tert*-butilo

35



[10a]

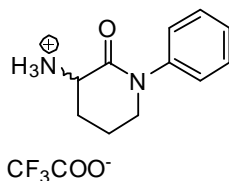
En condiciones de atmósfera inerte, sobre una disolución del compuesto [8a] (0.250 g, 0.65 mmol) en THF anhidro (5.8 ml) se adicionó una disolución de *tert*-butóxido de potasio (^tBuOK) (0.070 g, 0.65 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C, y se mantuvo en agitación durante 1h, pasada la cual el crudo se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó cromatográficamente sobre SiO₂ usando Hexano/AcOEt 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.183 g (97%) del producto esperado [10a].

40

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.5 (br, NHPhe), 7.51 (dd, *J*₁=8.9 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.31 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H_{Ar}), 7.08 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 4.4 (br, 1H, CH), 3.4 (br, 2H, CH₂), 1.93 (m, 2H, CH₂), 1.49 (s, 9H, ^tBu), 1.49 (s, 2H, CH₂) ppm.

45

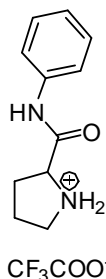
MS: Modo positivo [M+H]⁺=291, [M+Na]⁺=313.
MS: Modo negativo [M - H]⁻=289, [M+2H₂O - H]⁻ = 325.

Ejemplo 6: Preparación del intermedio [11a]:**[11a]**

5

10

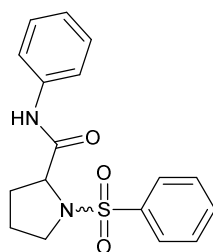
A una solución del compuesto **[9a]** (0.08 g, 0.28 mmol) en 1.5 ml de CH₂Cl₂ se añadieron a temperatura ambiente 0.50 ml de ácido trifluoroacético. El matraz de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 1.5 h. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad, formando un residuo oleoso de la sal orgánica **[11a]**, que se precipitó usando diisopropil eter (Pr₂O). El sólido resultante se utilizó sin ningún otro tratamiento de purificación.

Ejemplo 7: Preparación del intermedio [12a]:**[12a]**

15

20

A una suspensión del compuesto **[10a]** (0.90 g, 3.11 mmol) en 13 ml de CH₂Cl₂ se añadieron a temperatura ambiente 5.50 ml de ácido trifluoroacético. El matraz de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad, formando un residuo oleoso de color naranja de la sal orgánica **[12a]**, que se utilizó sin ningún otro tratamiento de purificación.

Ejemplo 8: Preparación de *N*-Fenil-1-(fenilsulfonyl)-2-pirrolidinacarboxamida (Ejemplo de referencia):**[2a]**

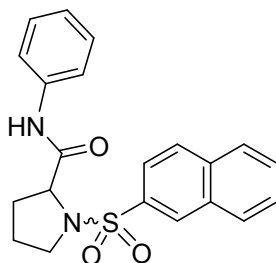
En condiciones de atmósfera inerte, sobre una suspensión del compuesto [11a] (0.95 g, 3.11 mmol) en 12 ml de dimetilformamida (DMF) anhidra a 0° C se adicionó Et₃N (1.50 ml, 10.9 mmol). Esta mezcla estuvo en agitación durante 5 minutos, y a continuación se adicionó PhSO₂Cl (0.6 ml, 4.66 mmol) a 0°C.

La reacción estuvo en agitación durante 2h a esta temperatura. A continuación, el disolvente fue eliminado y el crudo de reacción fue purificado cromatográficamente sobre SiO₂ utilizando Hexano/AcOEt 50/50 como eluyente, obteniendo 0.93 g (90 %) del producto deseado [2a].

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.70 (br, NHCO), 7.94 (s, 2H, H_{Ar}), 7.70 (s, 1H, H_{Ar}), 7.64-7.58 (4H, H_{Ar}), 7.34 (2H, H_{Ar}), 7.14 (1H, H_{Ar}), 4.26 (1H, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N), 3.63 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 3.34 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.04 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 1.95 (2H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N + 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 1.64 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N) ppm.

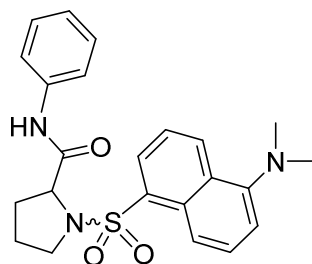
¹³C-NMR (100MHz, CD₃OD): δ 171.33 (CONH), 137.8 (C_q, C_{Ar}), 136.87 (C_q, C_{Ar}), 133.09 (CH, C_{Ar}), 129.20 (CH, C_{Ar}), 129.04 (CH, C_{Ar}), 128.54 (CH, C_{Ar}), 128.31 (CH, C_{Ar}), 127.49 (CH, C_{Ar}), 124.47 (CH, C_{Ar}), 120.51 (CH, C_{Ar}), 120.35 (CH, C_{Ar}), 62.68 (CHCH₂CH₂CH₂-N), 49.32 (CHCH₂CH₂CH₂-N), 30.83(CHCH₂CH₂CH₂-N), 24.26 (CHCH₂CH₂CH₂-N) ppm.

MS: Modo negativo: [M-H]⁻ = 329

Ejemplo 9: Preparación de *N*-Fenil-1-(2-naftilsulfonyl)-2-pirrolidinacarboxamida (Ejemplo de referencia)

Si siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo con un 62 % de rendimiento.

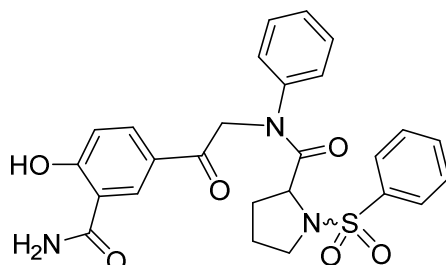
MS: Modo negativo [M-H]⁻ = 379.

Ejemplo 10: Preparación de 1-[5-(Dimetilamino)-1-(naftilsulfonyl)]-N-fenil-2-pirrolidinacarboxamida (Ejemplo de referencia)

Si siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo con un 70% de rendimiento.

MS: Modo negativo $[M-H]^- = 422$.

5 **Ejemplo 11: Preparación de N-[2-(3-Carbamoil-4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-N-fenil-1-(fenilsulfonyl)-2-pirrolidinacarboxamida**



10

En condiciones de atmósfera inerte, a una suspensión de NaH (9 mg, 0.59 mmol) en 0.30 ml de DMF anhidra a 0° C, se añadió una solución del compuesto del Ejemplo 8 (0.100 g, 0.30 mmol) en 0.60 ml de DMF anhidra. Después de 1h a 0° C, la solución de 5-bromoacetil-2-hidroxibenzamida (0.99 g, 0.36 mmol) en 0.70 ml de DMF anhidra fue añadida a la mezcla de reacción. Esta mezcla estuvo en agitación durante 8h, y a continuación el disolvente fue eliminado completamente. El crudo de reacción fue purificado cromatográficamente sobre SiO₂ utilizando Hexano/AcOEt 25/75 como eluyente, obteniendo 0.025 g (16 %) del producto deseado.

15

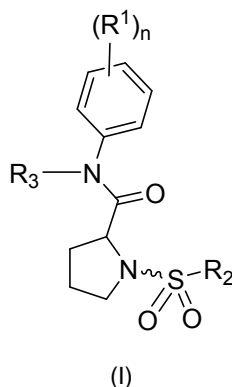
20 ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 8.39 (s, 1H, H_{Ar}), 8.11 (sa, 1H, H_{Ar}), 7.94 (s, 2H, H_{Ar}), 7.70 (s, 1H, H_{Ar}), 7.64-7.58 (4H, H_{Ar}), 7.34 (2H, H_{Ar}), 7.14 (1H, H_{Ar}), 7.05 (sa, 1H, H_{Ar}), 4.65 (s, 2H, -CH₂CO-), 4.26 (1H, -CHCH₂CH₂CH₂-N), 3.63 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 3.34 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.04 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 1.95 (2H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N + 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N), 1.64 (1H, 1 x -CHCH₂CH₂CH₂-N) ppm.

20

MS: Modo negativo: $[M-H]^- = 506$.

REIVINDICACIONES

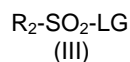
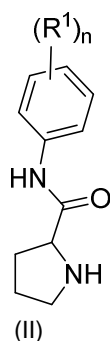
1. Un compuesto de fórmula (I)



y las sales y estereoisómeros del mismo, donde

- 10 **R¹** es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;
- 15 **R²** es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo o arilo; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;
- 20 **R³** es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con Het;
- 25 **n** es uno, dos, tres, cuatro o cinco;
- 30 cada **arilo** como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;
- 35 cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.
- 40 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde
- 45 **R¹** es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, arilo; Het;
- 50 **R²** es C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo o arilo; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo y Het;
- R³** es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo sustituido por arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo sustituido por Het;
- n** es uno, dos o tres;
- cada **arilo** como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;
- cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, donde
R¹ es hidrógeno;
R² es arilo o Het;
R³ es C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo sustituido por arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo sustituido por Het;
n es uno;
 cada **arilo** como grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, y polihaloC₁₋₆alquilo;
 cada **Het** como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico cuya estructura contiene un anillo de 6 miembros fusionados a 4, 5 ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cada uno de los anillos siendo opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo formado por halo y polihaloC₁₋₆alquilo.
4. Uso de un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1-3, y de sus sales y estereoisómeros de los mismos, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.
5. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, dicho proceso comprende
 a) Reaccionar en un medio adecuado un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



- y
 b) en un medio adecuado continuar la reacción del producto del paso a) con R₃-Y;
 donde
R¹, **R²**, **R³**, y **n** tienen la misma definición de lo dispuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1-3;
LG es un átomo de halógeno;
Y es un grupo activante en reacciones de acoplamiento o un grupo saliente en reacciones de sustitución, donde en reacciones de sustitución Y es un átomo de halógeno;
 donde en reacciones de acoplamiento Y es derivado carboxilo activo; o un éster activo;
 donde el medio adecuado de la reacción en el paso a) es un disolvente clorado anhidro o no anhidro, o un disolvente polar aprótico anhidro o no anhidro, a una temperatura entre 0°C y 40°C,
 donde el medio adecuado de la reacción en el paso b) es en presencia de una base orgánica o inorgánica, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C,
 y donde el disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico.