

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 301**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2017** **PCT/EP2017/057168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2017** **WO17167676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2017** **E 17712526 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 3436443**

54 Título: **Derivados de piperidinil-propanona**

30 Prioridad:

29.03.2016 EP 16162544

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

01.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BUCHSTALLER, HANS-PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 797 301 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 piperidinil-propanona

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidinil-propanona que inhiben la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procesos para su preparación y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La piruvato deshidrogenasa quinasa (también denominada complejo piruvato deshidrogenasa quinasa, PDC quinasa o PDHK) es una enzima quinasa que actúa para inactivar la enzima piruvato deshidrogenasa mediante su fosforilación usando ATP.

20

La PDHK participa, por tanto, en la regulación del complejo piruvato deshidrogenasa del cual la piruvato deshidrogenasa es el primer componente. Tanto la PDHK como el complejo piruvato deshidrogenasa se localizan en la matriz mitocondrial de eucariotas. El complejo actúa convirtiendo el piruvato (un producto de la glucólisis en el citosol) en acetil-CoA, que posteriormente se oxida en la mitocondria para producir energía en el ciclo del ácido cítrico. Mediante la regulación por disminución de la actividad de este complejo, la PDHK disminuirá la oxidación del piruvato en las mitocondrias y aumentará la conversión de piruvato a lactato en el citosol.

25

La acción opuesta de la PDHK, concretamente la desfosforilación y activación de la piruvato deshidrogenasa, está catalizada por una fosfoproteína fosfatasa denominada piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

(La piruvato deshidrogenasa quinasa no debe confundirse con la quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido, que también se conoce a veces como «PDK1»).

30

Existen cuatro isoenzimas conocidas de la PDHK en humanos: PDHK1 a PDHK4.

35

Algunos estudios han demostrado que las células que carecen de insulina (o que son insensibles a la insulina) sobreexpresan PDHK4. Como consecuencia, el piruvato formado a partir de la glucólisis no se puede oxidar, lo que conduce a una hiperglucemia debido al hecho de que la glucosa en sangre no se puede usar de forma efectiva. Por tanto, varios fármacos van dirigidos a PDHK4 con la esperanza de poder tratar la diabetes de tipo II.

40

La PDHK1 ha mostrado tener una mayor actividad en células cancerosas hipóxicas debido a la presencia de HIF-1. La PDHK1 desvía el piruvato del ciclo del ácido cítrico y mantiene vivas las células hipóxicas. Por tanto, la inhibición de la PDHK1 se ha sugerido como terapia antitumoral puesto que PDHK1 previene la apoptosis en estas células cancerosas. De forma similar, se ha demostrado que la PDHK3 se sobreexpresa en líneas celulares de cáncer de colon. Los tres inhibidores propuestos son AZD7545 y dicloroacetato, que se unen a PDHK1, y radicicol, que se une a PDHK3.

45

El aumento de PDC en la forma activa mediante la inhibición de la actividad PDHK es una diana farmacológica para la diabetes, cardiopatías y cáncer.

50

En el documento EP 2 345 629 A1 se describen inhibidores de PDHK que se consideran útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con trastornos de la utilización de la glucosa, por ejemplo, diabetes (p. ej., diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, etc.), síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia e hiperlactacidemia. Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones diabéticas (p. ej., neuropatía, retinopatía, nefropatía, cataratas, etc.). Asimismo, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por un aporte limitado a los tejidos de sustratos energéticos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, dislipidemia y aterosclerosis. Adicionalmente, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia cerebral o apoplejía cerebral. Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mitocondriales, encefalopatía mitocondrial, cáncer y similares. También se considera útil para el tratamiento y la profilaxis de la hipertensión pulmonar.

60

Bibliografía:

Wikipedia, pyruvate dehydrogenase kinase;
T.E. Roche y cols., Cell. Mol. Life Sci. 64 (2007) 830-849;
A. Kumar y cols., Chemico-Biological Interactions 199 (2012) 29-37;
I. Papandreou y cols., Int. J. Cancer: 128, 1001-1008 (2011);

G. Sutendra y cols., *Frontiers in Oncology*, 2013, vol. 3, 1-11.

La invención tiene el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

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

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben la PDHK, preferiblemente PDHK2, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procesos para el uso de los mismos para el tratamiento de dolencias y enfermedades inducidas por PDHK.

Asimismo, los compuestos de fórmula I se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de PDHK. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad incontrolada o alterada de PDHK.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos, tal como anti-IgM, induzcan una respuesta celular como por ejemplo la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El análisis *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica normalmente es suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana, a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta conseguir una reducción considerable, por ejemplo, al menos aproximadamente una reducción del 50 % en la carga de células, y puede continuarse esencialmente hasta que no se detecten más células no deseadas en el organismo.

TÉCNICA PREVIA

En el documento EP 2 345 629 A1 se describen derivados de fluoreno como inhibidores de PDHK para el tratamiento de enfermedades como la diabetes y el cáncer.

En el documento WO 2012/082947 se describen otros derivados de pirazol para su uso como agonistas de TGR5.

En el documento WO 2012/062783 se describe la preparación de derivados de pirazolilaminopirimidina para su uso como moduladores de LRRK2.

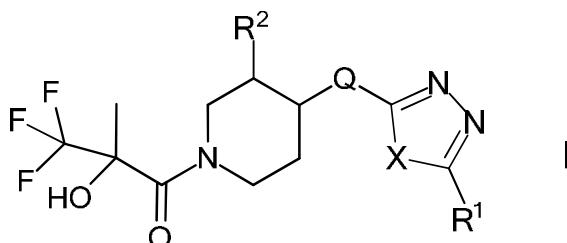
En el documento WO 2012/058127 se describe la preparación de derivados de fenilmetil-piperidinil-triazolil-piridinil-indazol.

En el documento WO 2011/143057 se describe la preparación de pirazoles y triazoles sustituidos como nuevos inhibidores de la prolilcarboxipeptidasa. En el documento WO 2008/083238 se describen derivados y análogos de piperidiniltiazol sustituidos para el tratamiento de la diabetes y trastornos metabólicos. En el documento US 6 979 686 B1 se describen heteroarilpirazoles como inhibidores de la quinasa p38.

En el documento WO 2015/090496 A1 se describen otros compuestos N1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionil)-piperidin que inhiben PDHK.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



donde

X indica NH u O,

Q indica C(CH₃)₂ o 1,1-ciclopropileno,

R¹ indica H, A, Cic, Ar o Het,

5 R² indica H o CH₃,

R³ indica H o A',

Ar indica fenil, que no está sustituido o esta mono-, di- o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A y/o NR³CON(R³)₂,

10 Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A y/o NR³CON(R³)₂,

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

15 R⁴ indica F, Cl u OH,

A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

Hal indica F, Cl, Br o I,

20 m indica 0, 1 o 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

30 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias 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.

35 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 la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

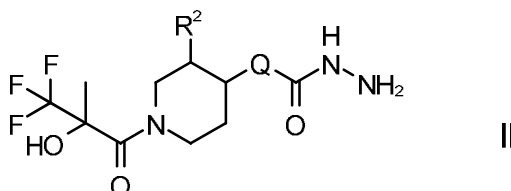
40 Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno.

La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

45 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

El término «tautómeros» se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre 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 invención se refiere a los compuestos de fórmula I y a sus sales, y a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, donde X indica NH, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



en el que Q y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

reacciona con un compuesto de fórmula III



en el que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

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

Anteriormente y a continuación, los radicales X, Q, R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, siempre que no se establezca expresamente otra cosa.

A indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A indica preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituido por átomos de N y/u O y donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴.

A indica preferiblemente muy en particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

Cic indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por OH.

A' indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. A' preferiblemente indica metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A' muy en particular indica preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde 1-3 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

R¹ indica preferiblemente A, Cic, Ar o Het.

R³ preferiblemente indica H o metilo, más preferiblemente H.

Ar indica preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-*terc*-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-diethylamino)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, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar además preferiblemente indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A y/u OR³.

Independientemente de otras sustituciones, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Independientemente de otras sustituciones, Het puede por tanto indicar también, 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-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het preferiblemente indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OR³.

Adicionalmente, Het preferiblemente indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de ellos no sustituido o mono o disustituido por A y/u OR³.

Hal preferiblemente indica F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

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

La configuración preferida en el alcohol quiral es R.

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

en la R¹ indica A, Cic, Ar o Het;

en lb R³ indica H o CH₃;

en lc Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A y/o OR³;

	en Id	Het	indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OR ³ ;
5	en le	Het	indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales no sustituido o está mono o disustituido por A y/u OR ³ ;
	en lf	A	indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F;
10	en lg	Cic	indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C;
	en lh	X	indica NH u O,
		Q	indica C(CH ₃) ₂ o 1,1-ciclopropileno,
15		R ¹	indica A, Cic, Ar o Het,
		R ²	indica H o CH ₃ ,
		R ³	indica H o CH ₃ ,
		Ar	indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A y/o OR ³ ,
20		Het	indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por A y/u OR ³ ,
		A	indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,
		Cic	indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,
25		Hal	indica F, Cl, Br o I,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

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

Los compuestos de fórmula I, donde X indica NH, pueden obtenerse preferiblemente mediante la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

La reacción se realiza generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, como N-etildisopropilamina, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 110°, en particular entre aproximadamente 20° y aproximadamente 100°.

Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

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

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no salinas. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se

preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin embargo, esto no representa restricción alguna.

Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucoamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo; sulfatos de dialquilo (C_1 - C_4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10} - C_{18}), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

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

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por lo demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

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

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera

convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

- 5 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.
- 10 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en especial si esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo utilizada anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio
- 15 activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

- 20 Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente
- 25 en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de fórmula I marcado con isótopo de diversas formas
- 30 beneficiosa. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un
- 35 aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.
- 40

- También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a
- 45 su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los co-
- 50 cientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

- 55 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con mejor
- 60 estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

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

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico,

estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los siropes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

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

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además acoplarse con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

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

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan vapores o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

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

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que son 45 adecuadas dosis similares para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

50 Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de una dispensación simultánea, consecutiva o independiente de los compuestos individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

55 La invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de

- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,
- y
- 60 (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

El set comprende recipientes adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede, por ejemplo, comprender ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales,

solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

«Tratar» según se usa en este documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización o cese de la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

El término «cantidad eficaz» en conexión con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, totalmente o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión adicional o empeoramiento de estos 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 este documento, como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

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

USO

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento del cáncer, diabetes e isquemia cardíaca.

Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos para el uso de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial.

La presente invención se refiere específicamente a métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, diabetes e isquemia cardíaca, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por PDHK o una afección inducida por PDHK en un mamífero, en el cual en este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede ser determinada por la persona experta en la materia sin excesivo esfuerzo.

La expresión «enfermedades o afecciones inducidas por PDHK» se refiere a situaciones patológicas que dependen de la actividad de la PDHK. Entre las enfermedades asociadas con la actividad de PDHK se incluyen cáncer, diabetes e isquemia cardíaca.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de PDHK tiene un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para la inhibición de PDHK.

Los cánceres representativos para los que son útiles los compuestos de fórmula I para su tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitaciones, cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.

Asimismo, los correspondientes cánceres para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana,

enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilson, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y de tiroides.

5 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

En especial preferiblemente la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o alternada con la administración de al menos un principio activo distinto.

10 Los compuestos descritos de fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluidos agentes antineoplásicos. Como se usa aquí, el término «fármaco antineoplásico» se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.

15 El tratamiento antineoplásico definido anteriormente se puede aplicar como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o tratamiento farmacológico. Dicho tratamiento farmacológico, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de lo siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

20 como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carbocina; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

25 como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de la topoisomerasa

30 como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

35 como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

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

Antibióticos antineoplásicos

45 como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomycin, pirarubicina;

Hormonas/antagonistas

50 como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona;

fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

acolibifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de la aromatasas

55 como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Moléculas pequeñas inhibidoras de quinasas

60 como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perfosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato 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

como metoxsaleno³;

porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab;

5 trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

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};

10 Citoquinas

como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3};

celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Fármacos conjugados

15 como denileuquina difitox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano ¹²³I, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept

cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolide^{1,3};

Vacunas

20 como sipuleucel³, vitespen³, emepipimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Varios

alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolímús, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolímús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledronico, vorinostat;

25 celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolímús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucot-hel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

30 ¹ **DCI Prop.** (Denominación Común Internacional Propuesta)

² **DCI Rec.** (Denominación Común Internacional Recomendada)

³ **USAN** (United States Adopted Name [Nombre adoptado en Estados Unidos])

⁴ **no DCI.**

35 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano),
40 d (día), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (etil acetato), Et₂O (dietil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil *tert*-butilico),
45 NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa
50 fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

55

GST = Glutación-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

60 HTRF® = (Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

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

DTT = Ditiotreitól

BSA = Albúmina sérica bovina

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

Prueba de actividad bioquímica de PDHK2: ensayo de inactivación de PDC

10 El ensayo de actividad bioquímica de PDHK2 se basa en la inactivación del PDC a través de la fosforilación de PDHK2. El ensayo se realiza en dos etapas: la reacción enzimática de PDHK2 en la que el PDC aislado es fosforilado por PDHK2 con ATP como cosustrato y el ensayo de actividad PDC en el que el piruvato y NAD se transforman en acetil-CoA y NADH. La actividad PDC se correlaciona con el aumento de NADH y por tanto es detectable directamente a través del aumento de la señal de fluorescencia (excitación: 340 nm, emisión: 450 nm). La inhibición de PDHK2 tiene como consecuencia un estado de fosforilación más bajo y por tanto una menor disminución de la actividad de PDC y un mayor aumento en la señal de fluorescencia de NADH.

15 El ensayo de inactivación de PDC se realiza en placas de microtitulación Greiner de 384 pocillos y se usa para la detección de alto rendimiento. Se incuban 4 µl de PDHK2 (humana, recombinante, Carna Bioscience, concentración final: 10 ng/µl a 137 nM) y PDC (aislado de corazón de cerdo, Sigma-Aldrich, concentración final: 20 mU/ml) en ausencia o presencia del compuesto problema (10 concentraciones de dilución) durante 30 min a temperatura ambiente en tampón quinasa (tampón fosfato de potasio 15 mM, pH 7,0; KCl 60 mM; DTT 1,5 mM; MgCl₂ 2,5 mM; BSA al 0,0125 % (p/v); Pluronic F-68 al 0,125 %). La reacción quinasa se inicia mediante la adición de 4 µl de solución sustrato ATP (c.f. 5 µM en el tampón quinasa). Después de 30 min de incubación a 37 °C se añadieron 40 µl de solución de reacción PDC (Tris/HCl 100 mM, pH 7,8; EDTA 0,5 mM; MgCl₂ 1 mM; NaF 50 mM; coenzima A 0,25 mM; piruvato 5 mM; NAD 1 mM; DTT 5 mM; pirofosfato de tiamina 1 mM). La primera medición de la fluorescencia se realiza en un lector Envision de Perkin Elmer (excitación: 340 nm, emisión: 450 nm). La reacción se incubó durante 45 min a temperatura ambiente. Después se realiza una segunda medición de la fluorescencia y se calcula la actividad PDC mediante la diferencia entre ambas mediciones. Como valor total para el ensayo de PDHK2 se usa la reacción de PDHK2 sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado es DCA (Sigma-Aldrich) a una concentración final de 3 mM. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinó usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Calorimetría de titulación isotérmica

35 Las mediciones de calorimetría de titulación isotérmica (ITC, por sus siglas en inglés) se realizaron con un microcalorímetro VP-ITC (Microcal, LLC/GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Suecia). Las titulaciones en general se realizaron titulando la proteína (50 µM) con respecto al compuesto problema (5 µM) en inyecciones de 12 µl. Todos los experimentos de unión se realizaron a 30 °C. En general, los compuestos problema se diluyeron a partir de soluciones madre de DMSO en el tampón de medición con una concentración final máxima del 1 % de DMSO. El tampón de medición era HEPES 20 mM, KCl 135 mM, TCEP 1 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 15 mM, pH 7,5. La PDHK2 humana (12-407) se produjo en *E. coli* como proteína con etiqueta His y se purificó mediante cromatografía de afinidad. La etiqueta se eliminó mediante proteólisis específica de lado. Antes de la titulación, el tampón de proteína se cambió por el tampón de medición que contenía la misma concentración de DMSO que la dilución del compuesto problema. El análisis de los datos de la ITC se realizó usando el software de calorimetría Origin 7 del mismo proveedor. Para la mayoría de las mediciones se asumió un modelo de unión de un único sitio de unión. Según el modelo matemático aplicado es posible calcular la constante de unión (K_A), la entalpía de unión observada (ΔH^{obs}) y la estequiometría (N) del complejo formado. Antes del análisis se corrigieron los datos sin procesar con respecto al calor de dilución mediante la extrapolación del valor de saturación desde el final de la titulación. Para permitir la comparación directa entre las correspondientes series experimentales y las preparaciones proteicas, se corrigió la concentración de proteína refiriendo las titulaciones al inhibidor estándar con buen comportamiento. Los valores aparentes de estequiometría definieron la fracción de la proteína que compite por la unión y compensaron errores relativos en las mediciones de la concentración de proteína. Esta concentración corregida de proteína se usó para configurar la serie de experimentos de ITC con compuestos problema. Cualquier desviación de la estequiometría ideal 1:1 observada aquí se atribuyó a errores en la concentración de los compuestos. Esta concentración nominal de compuesto se corrigió también para obtener una estequiometría 1:1 en el ajuste.

Ensayo celular para la determinación de las actividades de los compuestos

55 Las actividades de los compuestos se determinaron en un ensayo de inmunofluorescencia celular. Las células HEK293T humanas se dispusieron en placas de 384 pocillos negras con fondo transparente y se dejaron crecer toda la noche. Al día siguiente, los compuestos problema se añadieron a los pocillos y las placas se incubaron durante 5 horas. Después de esto, las células se fijaron con formaldehído, se permeabilizaron y se bloquearon. Se añadió el anticuerpo primario, anti-PDH-E1alfa (pSer300), AP1064 (Merck Millipore) y se incubó durante toda la noche en los pocillos de la placa. A continuación, las células se lavaron y se añadió el anticuerpo secundario, Alexa Fluor 488, anticuerpo de

cabra anticonejo (A-11008, Invitrogen) junto con Hoechst 33258 (H3569, Invitrogen) y se incubó durante 1 hora en los pocillos de la placa. Por último, las células se lavaron y las placas se midieron en el citómetro de escáner láser acumen hci (TTpLabtech).

Los datos sin procesar se normalizaron frente a un control inhibidor farmacológico y se generaron curvas de dosis-respuesta representando los valores porcentuales del efecto usando el paquete de software Genedata Screener (Genedata).

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, «proceso convencional» significa que: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, 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 mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

La RMN ¹H se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o BRUKER 500 MHz, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se documentan en ppm con respecto a la señal residual de solvente (δ = 2,49 ppm para RMN ¹H en DMSO-d₆). Los datos de RMN ¹H se documentan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

Las configuraciones absolutas se han determinado mediante análisis de estructura por rayos X.

Derivados de pirazolil-piperidina: protocolos de síntesis

Método de HPLC/EM:

Gradiente: 3,3 min; flujo: 2,4 ml/min de 0 min B al 4 %, 2,8 min B al 100 %, 3,3 min B al 100 %

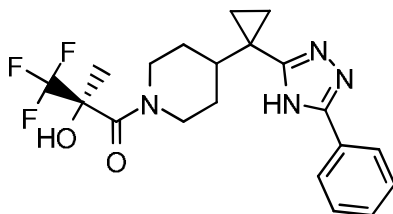
A: agua + HCOOH (0,05 % vol.); B: acetonitrilo + HCOOH (0,04 % vol.)

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

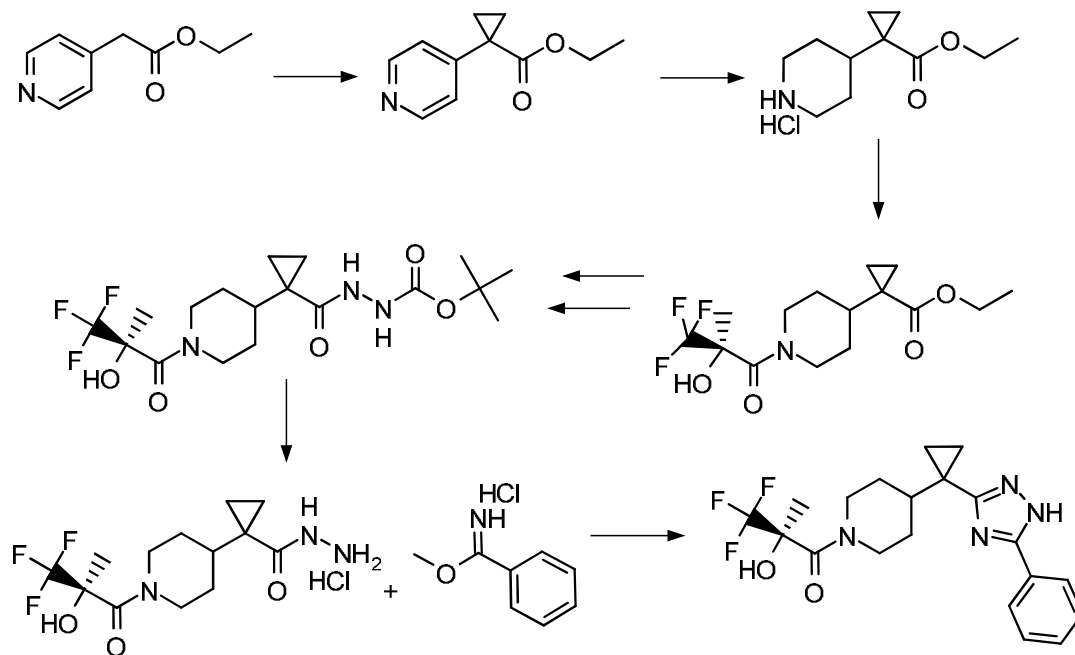
Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A1»)



Esquema de reacción:



5 1.1 Éster etílico del ácido 1-piridin-4-il-ciclopropanocarboxílico

El éster etílico del ácido piridin-4-il-acético (2,00 g; 12,107 mmol) se disolvió en DMF (30,0 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 18,16 ml; 18,161 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (1,25 ml; 14,529 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 18,16 ml; 18,161 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla se inactivó enfriando en hielo con ácido acético (4 ml) y se evaporó. El residuo se repartió entre una solución de NH₄Cl y diclorometano. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion). Rendimiento: 1,90 g (82 %) de sólido de color marrón; HPLC/EM, tR: 0,94 min; (M+H) 192,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ 8,96-8,84 (m, 2H), 8,17-8,08 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

1.2 Clorhidrato del éster etílico de ácido 1-piperidin-4-il-ciclopropanocarboxílico

El compuesto 1.1 (3,39 g; 17,728 mmol) se disolvió en etanol (200,0 ml) y HCl concentrado (1,92 ml; 19,500 mmol) y se hidrogenó sobre hidrato de platino(IV)-óxido a temperatura ambiente y presión normal durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 4,14 g (100 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 0,34 min; (M+H) 198,2.

1.3 Éster etílico del ácido 1-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico

El compuesto 1.2 (1,75 g; 7,487 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (1,21 g; 7,487 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio (2,93 g; 7,487 mmol) se disolvieron en DMF seca (40,0 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (5,14 ml; 29,948 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlash RF 200). Rendimiento: 2,53 g (100 %) de sólido de color marrón; HPLC/EM, tR: 2,15 min; (M+H) 338,2.

1.4 Ácido 1-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico

El compuesto 1.3 (2,53 g; 6,238 mmol) se disolvió en etanol (50,0 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (2 N; 50,0 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó con HCOOH hasta aproximadamente pH 4 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Rendimiento: 1,93 g (100 %) de aceite de color naranja; HPLC/EM, tR: 1,72 min; (M+H) 310,1.

1.5 Éster *tert*-butilico del ácido N'-{1-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxil}-hidrazincarboxílico

El compuesto 1.4 (1,10 g; 3,557 mmol) y (*tert*-butoxi)carbohidrazida (0,56 g; 4,268 mmol) se disolvieron en DMF seca (5,0 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo)-metil]-dimetil-amonio (1,76 g; 4,624 mmol) y, posteriormente, N-etildiisopropilamina (1,82 ml; 10,670 mmol), se retiró el enfriamiento y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion). Rendimiento: 1,10 g (73 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,78 min, (M+H-t-Bu) 368,1.

1.6 Clorhidrato del ácido 1-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico

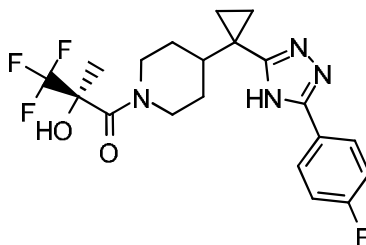
El compuesto 1.5 (1,10 g; 2,598 mmol) se disolvió en una solución de HCl (4,0 M en dioxano; 50,0 ml) y se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió MTB-éter (50 ml). El precipitado se recogió mediante filtración por succión y se secó durante 20 h a 25 °C. Rendimiento: 0,93 g (99 %) de un sólido blanquecino; HPLC/EM, tR: 1,22 min; (M+H) 324,2.

1.7 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

El compuesto 1.6 (100,0 mg; 0,278 mmol) y clorhidrato de metil bencenocarboxiimidato (71,6 mg; 0,417 mmol) se disolvieron en etanol seco (2,0 ml) y se añadió N-etildiisopropilamina (0,25 ml; 1,470 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones combinadas se liofilizaron. Rendimiento: 42,0 mg (37 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,87 min; (M+H) 409,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,72 (s, a, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,51-7,35 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,96-4,29 (m, 2H), 3,03-2,53 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48-1,21 (m, 2H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,95-0,78 (m, 2H).

Ejemplo 2

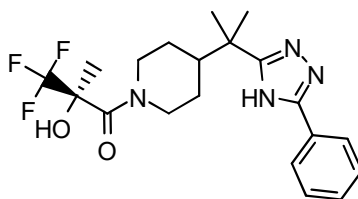
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[1-[5-(4-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A2»)



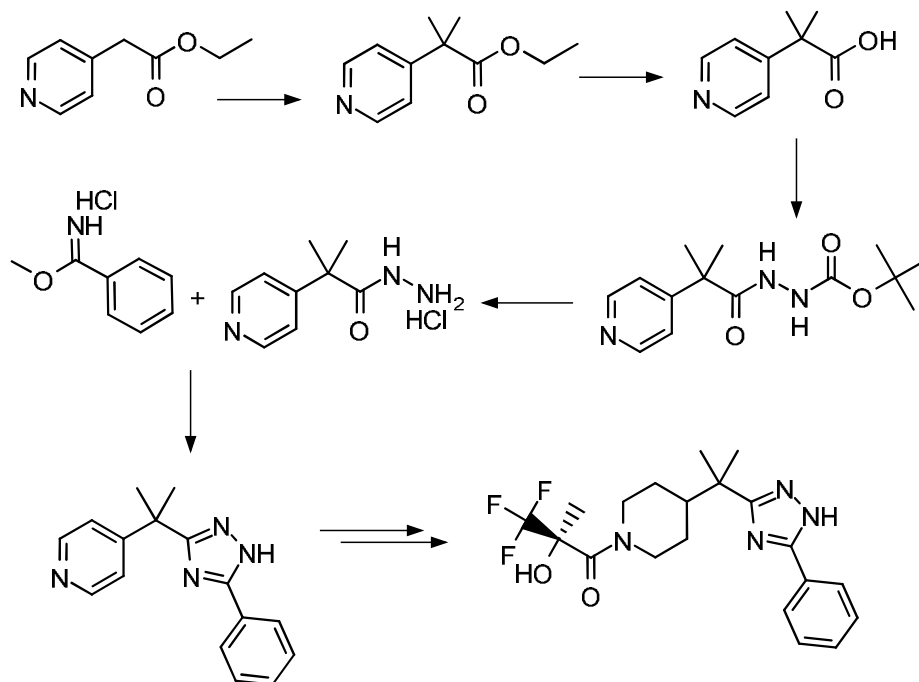
Preparación como se describe para el ejemplo 1. Rendimiento: 169 mg (36 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,99 min; (M+H) 427,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,24-13,35 (m, 1H), 8,25-7,71 (m, 2H), 7,56-7,11 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,16-4,23 (m, 2H), 3,08-2,42 (m, 2H), 1,88-1,08 (m, 8H), 1,12-0,67 (m, 4H).

Ejemplo 3

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-metil-1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A3»)



Esquema de reacción:



5 3.1 Éster etílico del ácido 2-metil-2-piridin-4-il-propiónico

Se disolvió éster etílico del ácido piridin-4-il-acético (3,00 g; 17,616 mmol), en DMF seca (40,0 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 22,02 ml; 22,020 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo, se trató con yodometano (1,68 ml; 26,424 mmol), se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió más bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 22,02 ml; 22,020 mmol) y DMF seca (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min tras lo cual se añadió otra porción de yodometano (1,68 ml; 26,424 mmol) con enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 2,95 g (86 %) de aceite incoloro; HPLC/EM, tR: 1,18 min; (M+H) 194,2.

3.2 Ácido 2-metil-2-piridin-4-il-propiónico

El compuesto 3.1 (3,61 g; 18,663 mmol) se disolvió en etanol (55,0 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (2 N; 50,0 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 h. El etanol se eliminó mediante evaporación y el residuo acuoso se neutralizó enfriando en hielo usando ácido clorhídrico (pH ~7). La mezcla se concentró a sequedad, el residuo incoloro se trituró tres veces con diclorometano/metanol, y los filtros combinados se evaporaron a sequedad. Rendimiento: 2,63 g (85 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 0,43 min; (M+H) 166,1.

3.3 Éster *terc*-butílico del ácido N'-(2-metil-2-piridin-4-il-propionil)-hidrazincarboxílico

El compuesto 3.2 (1,85 g; 11,199 mmol) y (*terc*-butoxi)carbohidrazida (1,64 g; 12,319 mmol) se disolvieron en DMF seca (35,0 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetilamonio (5,05 g; 12,879 mmol) y N-etildisopropilamina (5,83 ml; 33,598 mmol), se retiró el enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 2,74 g (88 %) de aceite de color amarillo claro; HPLC/EM, tR: 0,34/1,04 min; (M+H) 280,2.

3.4 Clorhidrato de la hidrazida del ácido 2-metil-2-piridin-4-il-propiónico

Se añadió una solución de HCl (1 N; 16,0 ml) al compuesto 3.3 (2,09 g; 7,482 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A los 10 minutos se formó una suspensión incolora que se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se liofilizó y el producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

3.5 4-[1-Metil-1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-piridina

Se disolvieron el compuesto 3.4 (744,0 mg; 3,450 mmol) y clorhidrato de metil bencimidato (888,0 mg; 5,174 mmol) en etanol (14,0 ml). Se añadió N- etildiisopropilamina (1,76 ml; 10,349 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 657 mg (72 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,23 min; (M+H)

3.6 Clorhidrato de 4-[1-metil-1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-piperidina

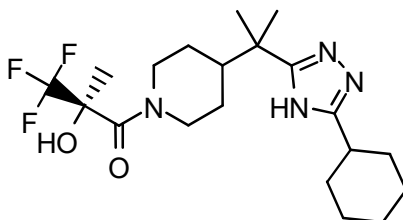
El compuesto 3.5 (485,0 mg; 1,835 mmol) se disolvió en etanol (10,0 ml) y HCl concentrado (0,34 ml; 3,511 mmol) y se hidrogenó sobre Pd-C (5 %) a temperatura ambiente y presión normal durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 532 mg (94 %) de aceite de color amarillo; HPLC/EM, tR: 1,25 min; (M+H) 271,2.

3.7 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-metil-1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

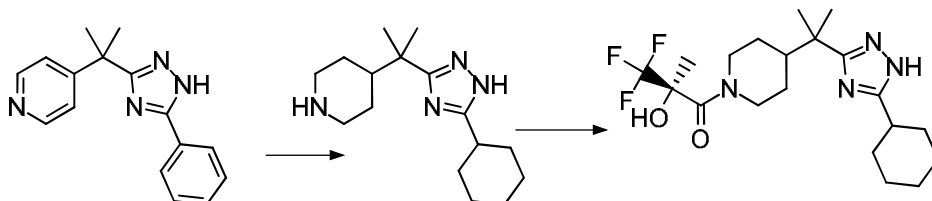
Se disolvió ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (255,0 mg; 1,612 mmol) en diclorometano (10,0 ml). Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (213 µl; 1,612 mmol) y la solución incolora se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Esta solución se añadió lentamente a una solución del compuesto 3.6 (430,0 mg, 1,401 mmol) y trietilamina (583 µl; 4,204 mmol) en diclorometano (10,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200) y se liofilizó. Rendimiento: 118 mg (20 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,98 min; (M+H) 411,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,1-13,46 (m, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,58-7,32 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,91-4,28 (m, 2H), 3,03-2,70 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 5H), 1,32 (s, 6H), 1,28-0,96 (m, 3H).

Ejemplo 4

(R)-1-{4-[1-(5-Ciclohexil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-etil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A4»)



Esquema de reacción:



4.1 4-[1-(5-Ciclohexil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-etil]-piperidina

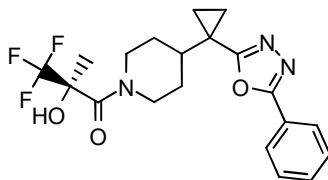
El compuesto 3.5 (97,0 mg; 0,367 mmol) se disolvió en etanol (10,0 ml) y se hidrogenó sobre hidrato de platino(IV)-óxido a temperatura ambiente y presión normal durante 35 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 98 mg (97 %) de aceite de color marrón rojizo; HPLC/EM, tR: 1,28 min; (M+H) 277,4.

4.2 (R)-1-{4-[1-(5-Ciclohexil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-etil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

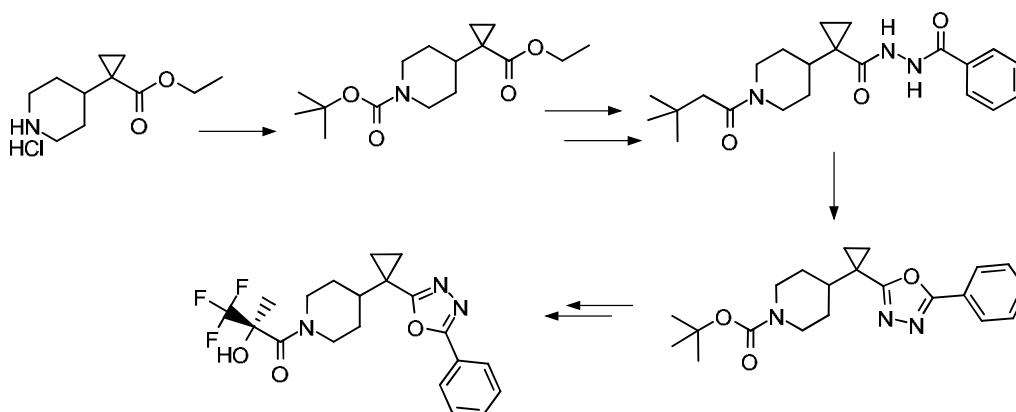
Preparación como se describe para el ejemplo 3 (paso 3.7). Rendimiento: 3 mg (2 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,78 min; (M+H) 417,3.

Ejemplo 5

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A5»)



Esquema de reacción:



5.1 Éster *tert*-butilico del ácido 4-(1-etoxicarbonil-ciclopropil)-piperidin-1-carboxílico

A una solución del compuesto 1.2 (4,14 g; 17,712 mmol) en agua (60,0 ml) se añadieron bicarbonato de sodio (4,51 g; 53,137 mmol) y di-*tert*-butilcarbonato (3,83 ml; 17,712 mmol), disueltos en 1,4-dioxano (110,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 3,92 g (74 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 2,57 min; (M+H-BOC) 198,2.

5.2 Éster *tert*-butilico del ácido 4-(1-carboxi-ciclopropil)-piperidin-1-carboxílico

El compuesto 5.1 (3,46 g; 11,630 mmol) se disolvió en etanol (75,0 ml), se trató con una solución de hidróxido de sodio (2 N; 75,0 ml; 150,000 mmol) y la solución se agitó durante 4 días. La mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó con ácido fórmico (~pH 4) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. Rendimiento: 3,12 g (100 %) de sólido de color amarillo; utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5.3 Éster *tert*-butilico del ácido 4-[1-(N'-benzoiil-hidrazinocarbonil)-ciclopropil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvieron el compuesto 5.2 (433,2 mg; 1,608 mmol) e hidrazida de ácido benzoico (210,0 mg; 1,608 mmol) en DMF seca (6,00 ml; 47,978 eq.). Se añadió hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio (HATU) (703,2 mg; 1,849 mmol) y, posteriormente, N-etildiisopropilamina (0,82 ml; 4,825 mmol) y la solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200).

Rendimiento: 318 mg (51 %) de sólido de color amarillo claro; HPLC/EM, tR: 1,97 min; (M+H) 288,2.

5.4 Éster *tert*-butilico del ácido 4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla del compuesto 5.3 (114,8 mg; 0,296 mmol) y reactivo de Burgess (423,4 mg; 1,777 mmol) disueltos en THF seco (1,50 ml) se calentó en un reactor de microondas CEM durante 20 min a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 108 mg (99 %) de aceite de color amarillo; HPLC/EM, tR: 2,57 min, (M+H-t-Bu) 314,1.

5.5 Clorhidrato de 4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidina

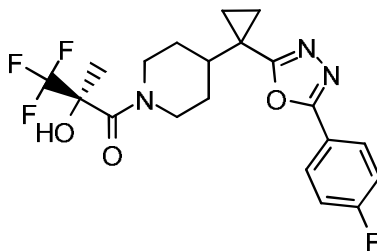
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano; 5,0 ml) al compuesto 5.4 (384,0 mg; 1,039 mmol) disuelto en dioxano (5,0 ml) y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 317 mg (100 %) de sólido de color beis.

5.6 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

El compuesto 5.5 (127,0 mg; 0,415 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (65,6 mg; 0,415 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio (HATU) (157,9 mg; 0,415 mmol) se disolvieron en DMF seca (5,0 ml) y se añadió N-etildiisopropilamina (283,0 µl; 1,665 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlash RF 200). Rendimiento: 149 mg (87 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 2,19 min; (M+H) 410,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97-7,91 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 4,89-4,40 (m, 2H), 3,06-2,81 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,64-1,39 (m, 5H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 6

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[1-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A6»)

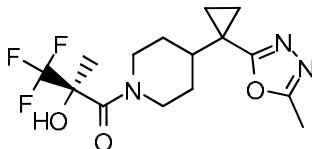


Preparación como se describe para el ejemplo 5. Rendimiento: 166 mg (59 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 2,23 min; (M+H) 428,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-7,97 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,93-4,35 (m, 2H), 3,06-2,83 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,64-1,38 (m, 6H), 1,29-1,19 (m, 2H), 1,13-1,02 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ejemplo 7

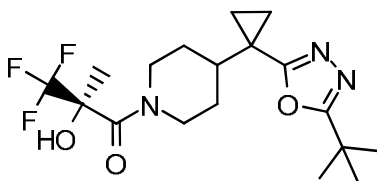
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A7»)



Rendimiento: 114 mg (52 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 1,73 min; (M+H) 348,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (s, 1H), 5,27-3,99 (m, 4H), 3,06-2,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,79-1,31 (m, 7H), 1,15-0,45 (m, 4H).

Ejemplo 8

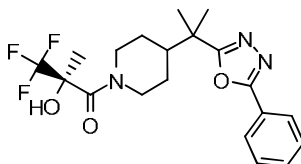
(R)-1-{4-[1-(5-*tert*-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A8»)



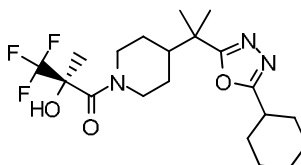
5 Rendimiento: 266 mg (93 %) de sólido incoloro; HPLC/EM, tR: 2,12 min; (M+H) 390,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 1H), 4,91-4,36 (m, 2H), 3,02-2,78 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,64-1,34 (m, 7H), 1,30 (s, 9H), 1,13-1,06 (m, 2H), 1,03-0,96 (m, 2H).

10 **Ejemplos 9 y 10**

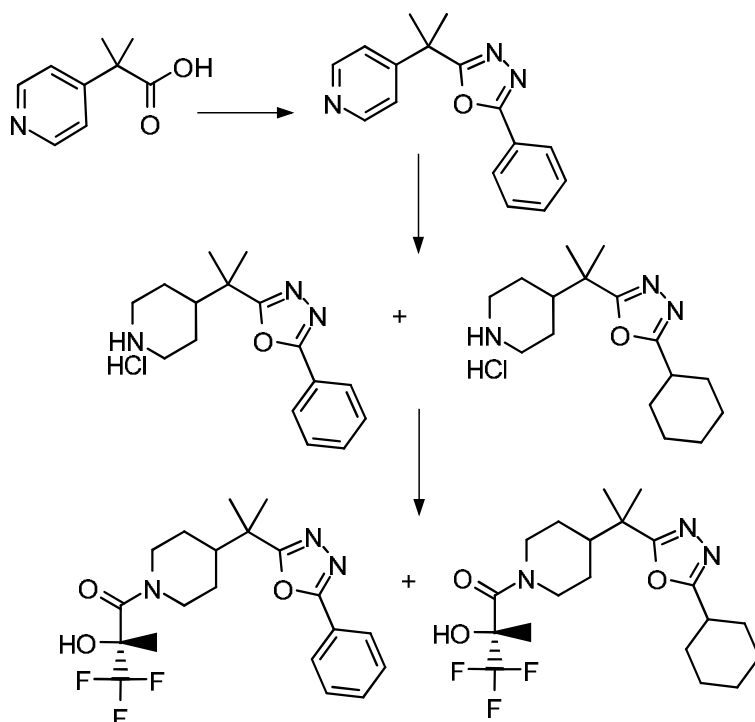
Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-metil-1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A9»)



15 y (R)-1-{4-[1-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-metil-etil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A10»)



20 Esquema de reacción:



9.1 4-[1-Metil-1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-piridina

- 5 El compuesto 3.2 (500,0 mg; 3,027 mmol), benzohidrazida (412,1 mg; 3,027 mmol) y cloruro de 2-cloro-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-imidazolio (511,7 mg; 3,027 mmol) se resuspendieron en diclorometano (20,0 ml). Se añadió trietilamina (1,70 ml; 12,107 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió más cloruro de 2-cloro-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-imidazolio (511,7 mg; 3,027 mmol) y trietilamina (848 µl; 6,054 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 130 mg (16 %) de aceite de color naranja; HPLC/EM, tR: 1,48 min; (M+H) 266,1.

9.2 Clorhidrato de 4-[1-metil-1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-piperidina y clorhidrato de 4-[1-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-metil-etil]-piperidina

- El compuesto 9.1 (120,0 mg; 0,452 mmol) se disolvió en etanol (10,0 ml) y HCl 1 M (0,5 ml; 0,5 mmol), y se hidrogenó sobre hidrato de platino(IV)-óxido a temperatura ambiente y presión normal durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo, que contenía aproximadamente una mezcla 1/1 de los compuestos del título, se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

9.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-metil-1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona y (R)-1-{4-[1-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-metil-etil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

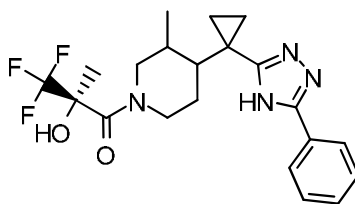
- Preparación y procesamiento como se describe para el ejemplo 3 (paso 3.7). Los compuestos se separaron mediante HPLC preparativa. Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

- «A9»: 31 mg (33 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,19 min; (M+H) 412,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02-7,97 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,87-4,68 (m, 1H), 4,54-4,36 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 2,59-2,45 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,32-1,06 (m, 2H).

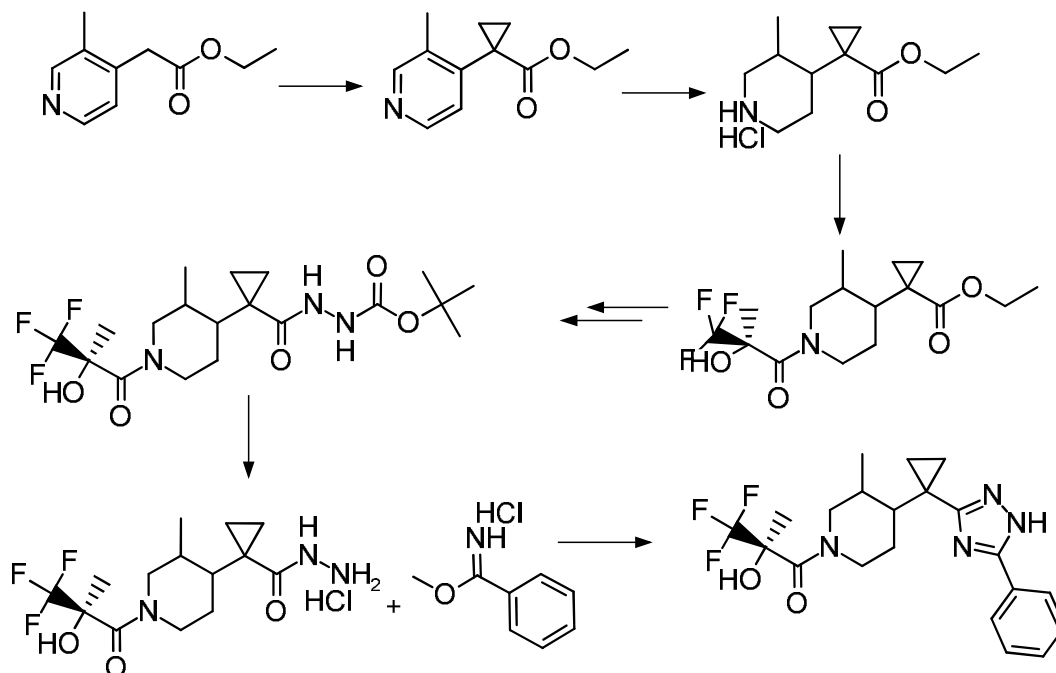
- «A10»: 48 mg (51 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,31 min; (M+H) 418,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 1H), 4,86-4,65 (m, 1H), 4,54-4,33 (m, 1H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 7H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,34-0,98 (m, 10H).

35 **Ejemplo 11**

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona, mezcla de diastereómeros («A11»)



Esquema de reacción:



11.1 Éster etílico del ácido (3-metil-piridin-4-il)-acético

Se disolvió 3,4-dimetilpiridina (2,30 ml; 20,499 mmol) en THF (10,0 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución al 20 % en THF; 61,50 ml; 61,496 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió carbonato dietílico (3,23 ml; 26,648 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion). Rendimiento: 1,40 g (38 %) de aceite incoloro; tR: 1,44 min; (M+H) 180,1.

11.2 Éster etílico del ácido 1-(3-metil-piridin-4-il)-ciclopropanocarboxílico

El compuesto 11.1 (1,40 g; 7,810) se disolvió en DMF seca (10,0 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 9,37 ml; 9,370 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (942,5 μl ; 10,940 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 9,37 ml; 9,370 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó enfriando en hielo con ácido acético (4 ml) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se repartió entre una solución de NH_4Cl y diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion). Rendimiento: 590 mg (37 %) de aceite de color amarillo; tR: 1,63 min; (M+H) 206,1.

11.3 Clorhidrato de éster etílico del ácido 1-(3-metil-piperidin-4-il)-ciclopropanocarboxílico

La hidrogenación del compuesto 11.2 (590,0 g; 2,875 mmol) se llevó a cabo y se procesó como se describe para el compuesto 1.2. Rendimiento: 676 mg (95 %) de aceite. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 11.4 Éster etílico del ácido 1-[3-metil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico

La acilación del compuesto 11.3 (676,0 mg; 2,728 mmol) se llevó a cabo como se describió para el compuesto 1.3. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa. Rendimiento: 727 mg (76 %) de aceite; tR: 2,18 min; (M+H) 352,2.

11.5 Ácido 1-[3-metil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico

El compuesto 11.4 (727,0 mg; 1,721 mmol) se saponificó como se describió para el compuesto 1.3. Rendimiento: 510 mg (92 %) de aceite; tR: 1,71 min; (M+H) 324,2. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

11.6 Éster *terc*-butilico del ácido N'-{1-[3-metil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarbonil}-hidrazincarboxílico

La preparación del compuesto del título usando el compuesto 11.5 (510,0 mg; 1,577 mmol) se llevó a cabo según se describió para el compuesto 1.5 y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion). Rendimiento: 402 mg (58 %) de sólido; tR: 1,79 min, (M+H-t-Bu) 382,2.

11.7 Clorhidrato de la hidrazida del ácido 1-[3-metil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico

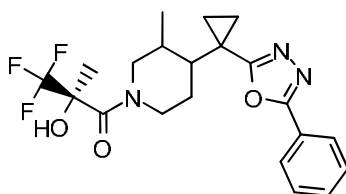
Se llevó a cabo la escisión de Boc con el compuesto 1.16 (402,0 mg; 0,919 mmol) como se describió para el compuesto 1.5 (paso 1.6). Rendimiento: 343 mg (100 %) de aceite; tR: 1,27 min; (M+H) 382,2. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

11.8 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

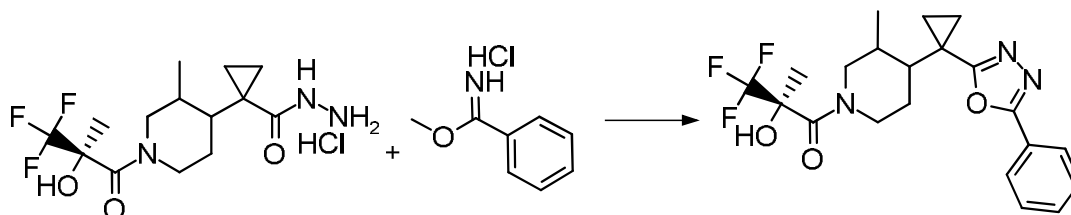
Se disolvieron el compuesto 11.7 (306,0 mg; 0,819 mmol) y clorhidrato de metil bencenocarboxiimidato (215,0 mg; 1,228 mmol) en etanol seco (3,3 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (0,42 ml; 2,456 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 15 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlash RF 200). Rendimiento: 81 mg (23 %) de sólido incoloro; tR: 1,99 min; (M+H) 423,2.

40 Ejemplo 12

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona, mezcla de diastereómeros («A12»)



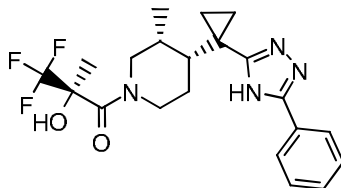
Esquema de reacción:



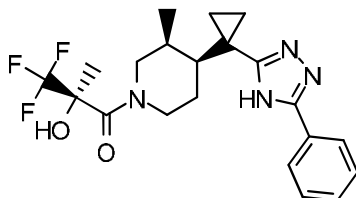
Se disolvieron el compuesto 11.7 (343,0 mg; 0,918 mmol) y clorhidrato de metil bencenocarboxiimidato (236,2 mg; 1,376 mmol) en etanol seco (2,0 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (0,31 ml; 1,835 mmol), la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 44 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 152 mg (39 %) de sólido; 2,20 min; (M+H) 424,2.

Ejemplos 13 y 14

Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((3R,4R)-3-metil-4-[1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A13»)



y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((3S,4S)-3-metil-4-[1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A14»)



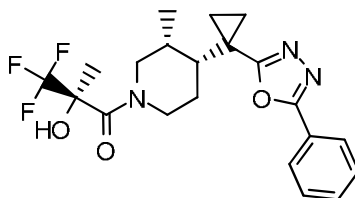
La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 11 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

«A13»: 29,5 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,00 min; (M+H) 423,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,54 (s, 1H), 8,04-7,87 (m, 2H), 7,56-7,32 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,81-4,63 (m, 1H), 4,44-4,24 (m, 1H), 2,98-2,76 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 1H), 1,00-0,88 (m, 2H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,75-0,67 (m, 1H).

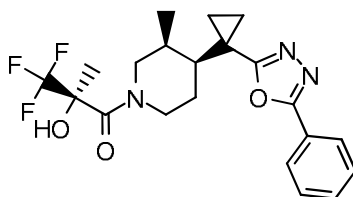
«A14»: 26 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,99 min; (M+H) 423,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,52 (s, 1H), 8,04-7,87 (m, 2H), 7,55-7,32 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,17-1,93 (m, 1H), 1,67-1,46 (m, 4H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,34-1,13 (m, 1H), 1,06-0,86 (m, 2H), 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76-0,58 (m, 1H).

Ejemplos 15 y 16

Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((S)-3-metil-4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A15»)



y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((R)-3-metil-4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A16»)



La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 12 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol - 86:14). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se

disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

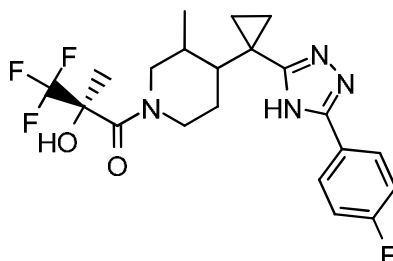
«A15»: 58 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,21 min; (M+H) 424,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,00-7,92 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 3H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

«A16»: 62 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,20 min; (M+H) 424,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,00-7,93 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,32-1,25 (m, 1H), 1,14-1,06 (m, 3H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

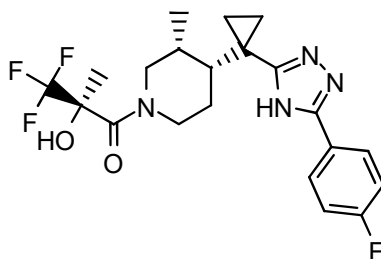
Ejemplo 17

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-(4-{1-[5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A17»), mezcla de diastereómeros

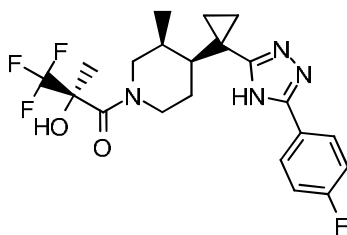


Rendimiento: 110 mg (41 %) de sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,07 min; (M+H) 441,2.

Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A18»)



y (R)-3,3,3-trifluoro-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A19»)



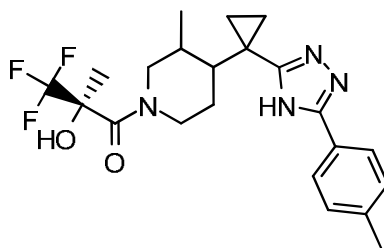
La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 17 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol - 90:10). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se

5 disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.
 «A18»: 25,5 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,08 min; (M+H) 441,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,51 (s, 1H), 8,13-7,93 (m, 2H), 7,38-7,16 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,74 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,97-2,79 (m, 2H), 2,40 (dt, J = 12,2, 3,9 Hz, 1H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,39-1,20 (m, 1H), 1,06-0,77 (m, 5H), 0,77-0,62 (m, 1H).

10 «A19»: 26 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,07 min; (M+H) 441,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,56 (s, 1H), 8,13-7,91 (m, 2H), 7,40-7,16 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,74 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,98-2,74 (m, 2H), 2,38 (dt, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 2,18-1,96 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 4H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 1H), 1,05-0,88 (m, 2H), 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,78-0,55 (m, 1H).

15 **Ejemplo 20**

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((3-metil-4-[1-(5-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A20»), mezcla de diastereómeros

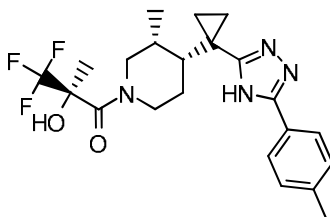


20

Rendimiento: 52 mg (20 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 2,10 min; (M+H) 437,3.

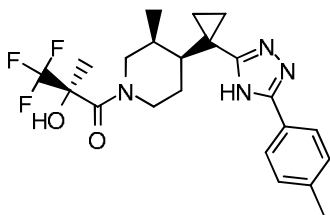
Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((3R,4R)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A21»)

25



y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((3S,4S)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A22»)

30

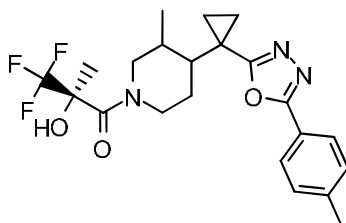


La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 20 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol [con dietilamina al 0,5 %] - 80:20). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad.

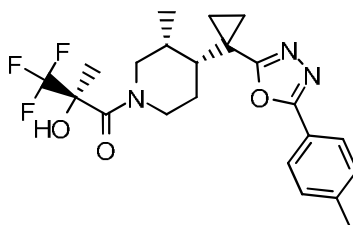
- 5 El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.
 «A21»: 18 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,09 min; (M+H) 437,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,33 (s, a, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,69 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 4H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 4H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73-0,59 (m, 1H).
- 10 «A22»: 18 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,08 min; (M+H) 437,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,44 (s, a, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,69 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,41-2,27 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,29-1,15 (m, 1H), 0,98-0,84 (m, 2H), 0,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,71-0,60 (m, 1H).

15 **Ejemplo 23**

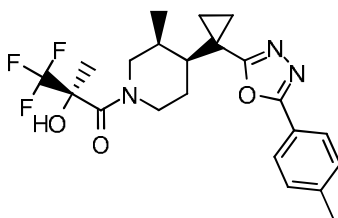
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A23»), mezcla de diastereómeros



- 20 Rendimiento: 144 mg (52 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 2,35 min; (M+H) 438,2.
- Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3R,4R)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A24»)
- 25



- y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3S,4S)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A25»)
- 30

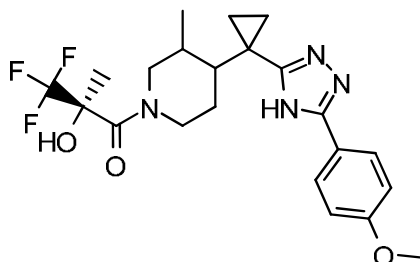


- La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 23 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:etanol - 80:20). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.
- 35 «A24»: 45 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,34 min; (M+H) 438,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (dt, J = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,66 (cd, J = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,33-1,21 (m, 1H), 1,14-1,01 (m, 3H), 0,81 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
- 40

«A25»: 45 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,33 min; (M+H) 438,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,66 (cd, J = 12,6, 4,4 Hz, 1H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,31-1,20 (m, 1H), 1,14-1,02 (m, 3H), 0,81 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

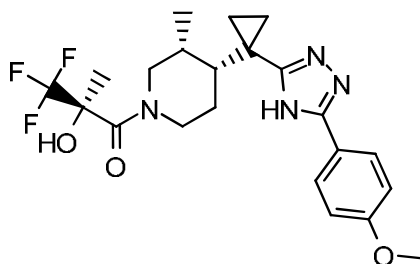
Ejemplo 26

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A26»), mezcla de diastereómeros

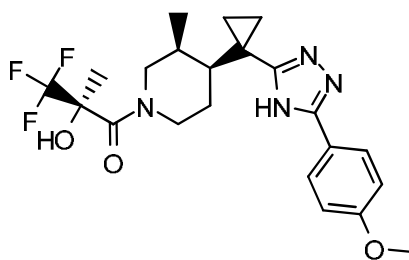


Rendimiento: 60 mg (21 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 1,96 min; (M+H) 453,2.

Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A27»)



y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A28»)



La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 26 se realizó mediante SFC (columna: Luc Cellulose-2; eluyente: CO₂:etanol [con dietilamina al 0,5 %] - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

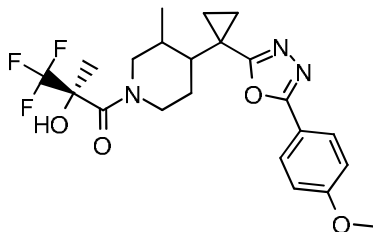
«A27»: 21 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,97 min; (M+H) 453,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,38 (s, a, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 12,8, 2,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,38 (dt, J = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 4H), 1,42 (dc, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74-0,61 (m, 1H).

«A28»: 21 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,96 min; (M+H) 453,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,39 (s, a, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74-0,64 (m, 1H).

Ejemplo 29

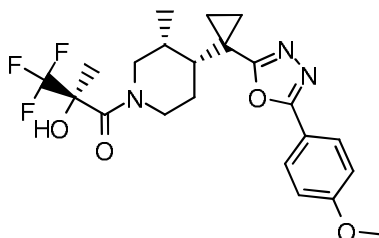
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A29»), mezcla de diastereómeros

5

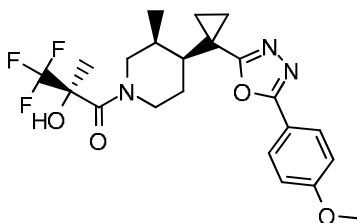


Rendimiento: 108 mg (39 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 2,22 min; (M+H) 454,2.

- 10 Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A30»)



- 15 y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A31»)



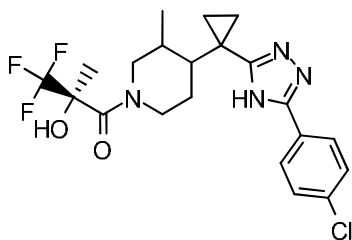
- 20 La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 29 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:etanol - 75:25). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

- 25 «A30»: 34 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,23 min; (M+H) 454,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,24 (dt, J = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,68 (cd, J = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (dc, J = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,16-1,03 (m, 3H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 30 «A31»: 35,5 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,22 min; (M+H) 454,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,75 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,68 (cd, J = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,15-1,02 (m, 3H), 0,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

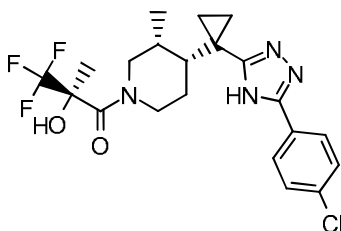
Ejemplo 32

- 35 (R)-1-(4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro -2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A32»), mezcla de diastereómeros

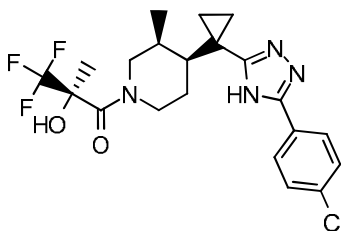


Rendimiento: 68 mg (25 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 2,21 min, (M+H) 457,2/459,1.

- 5 Preparación de (R)-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-Chloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A33»)



- 10 y (R)-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-Chloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A34»)



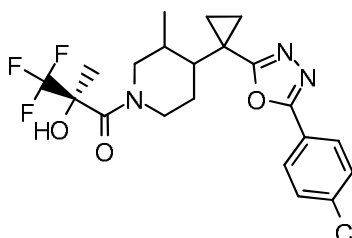
- 15 La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 32 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol [con dietilamina al 0,5 %] - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

- 20 «A33»: 20 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,21 min; (M+H) 457,2/459,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 12,82 (s, a, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,72 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,38 (dt, J = 12,2, 3,9 Hz, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76-0,65 (m, 1H).

- 25 «A34»: 21 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,21 min; (M+H) 457,2/459,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,28 (s, a, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 1H), 0,99-0,88 (m, 2H), 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,75-0,65 (m, 1H).

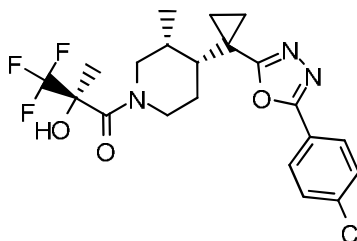
Ejemplo 35

- 30 (R)-1-(4-{1-[5-(4-Chloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A35»), mezcla de diastereómeros

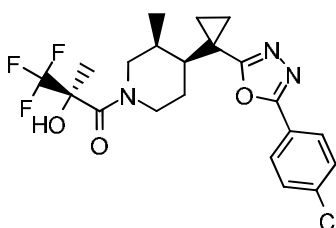


Rendimiento: 170 mg (58 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 2,39 min, (M+H) 458,1/460,1.

Preparación de (R)-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A36»)



y (R)-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A37»)



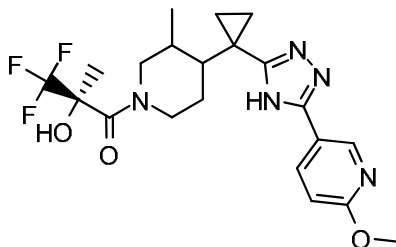
La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 35 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:etanol - 75:25). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

«A36»: 53 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,40 min; (M+H) 458,1/460,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,03-7,94 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,27 (dt, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,68 (cd, J = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 1,61-1,55 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H), 1,18-1,02 (m, 3H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

«A37»: 54,5 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,39 min; (M+H) 458,1/460,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,04-7,93 (m, 2H), 7,70-7,57 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,24 (dt, J = 12,5, 3,8 Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,67 (cd, J = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 3H), 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

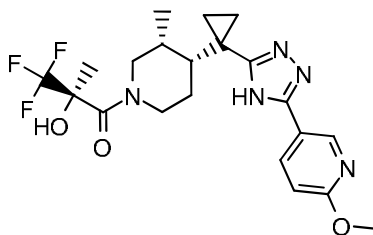
Ejemplo 38

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A38»), mezcla de diastereómeros



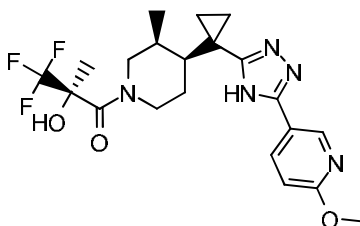
Rendimiento: 103 mg (29 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 1,91 min; (M+H) 454,2.

Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A39»)



y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A40»)

5



La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 38 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol [con dietilamina al 0,5 %] - 65:35). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

10

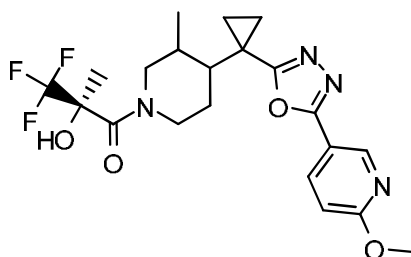
«A39»: 40 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,90 min; (M+H) 454,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,54 (s, a, 1H), 8,77-8,70 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,94-4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,77 (s, 3H), 0,60 (d, J = 10,5 Hz, 1H).

15

«A40»: 30 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,90 min; (M+H) 454,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,66 (s, a, 1H), 8,78-8,68 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,97-4,15 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17-2,84 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,98-0,71 (m, 5H), 0,64-0,56 (m, 1H).

20 **Ejemplo 41**

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A41»), mezcla de diastereómeros

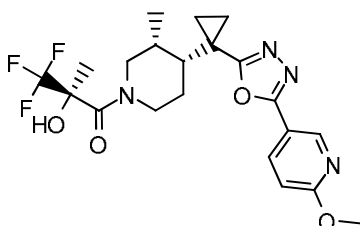


25

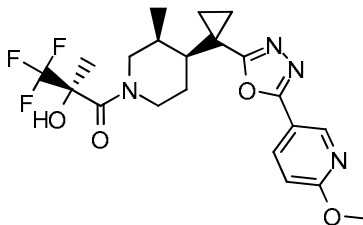
Rendimiento: 101 mg (29 %) de un aceite de color beis; CL/EM, tR: 2,16 min; (M+H) 455,2.

Preparación de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A42»)

30



y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A43»)



5

La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 41 se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:etanol - 80:20). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

10 «A42»: 32,5 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,16 min; (M+H) 455,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81-8,77 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,14-6,98 (m, 2H), 5,01-4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,10-2,66 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,17-1,06 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,84-0,70 (m, 3H).

15 «A43»: 32 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,15 min; (M+H) 455,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 4,96-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,19-2,55 (m, 2H), 2,29 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,15-0,98 (m, 3H), 0,96-0,68 (m, 3H).

Datos farmacológicos

20

Tabla1 Inhibición de PDHK de algunos compuestos representativos de fórmula I

N.º de compuesto	IC ₅₀ PDHK2 (ensayo enzimático) [M]	Unión (ITC) KD [M]	IC ₅₀ (datos celulares) [M]
«A1»	5,90E-07	1,10E-07	3,00E-06
«A2»	4,90E-07	1,80E-07	2,00E-06
«A3»	3,20E-07	9,80E-08	3,30E-06
«A4»	1,40E-06	2,90E-07	3,90E-06
«A5»	4,40E-07	2,00E-07	1,50E-06
«A6»	5,00E-07	2,70E-07	2,00E-06
«A7»	3,50E-06	8,50E-07	>3,00E-05
«A8»	2,40E-06	6,50E-07	8,70E-06
«A9»	7,20E-07	5,00E-08	6,50E-07
«A10»	4,00E-07	1,20E-07	2,00E-06
«A11»	3,70E-07	8,30E-09	1,20E-07
«A12»	2,70E-07	8,70E-09	5,60E-08
«A13»	6,60E-06		
«A14»	1,30E-07	<2,00E-09	1,90E-08
«A15»	1,10E-05		7,30E-06
«A16»	1,50E-07	4,90E-09	3,50E-08
«A17»			
«A18»	2,60E-06		
«A19»	7,50E-08	4,20E-09	2,80E-08
«A20»			
«A21»	4,90E-06		
«A22»	9,00E-08	2,60E-09	1,60E-08
«A23»			
«A24»	7,30E-06		
«A25»	1,00E-07	4,10E-09	3,00E-08
«A26»			
«A27»	1,30E-05		
«A28»	8,80E-08	2,50E-09	1,20E-08
«A29»			
«A30»	1,90E-06		

«A31»	1,80E-07	3,60E-09	1,70E-08
«A32»			
«A33»	1,80E-05		
«A34»	1,80E-07	2,80E-09	1,90E-08
«A35»			
«A36»	8,20E-06		
«A37»	1,30E-07	2,40E-09	2,50E-08
«A38»			
«A39»	6,00E-06		
«A40»	9,10E-08	6,50E-09	2,50E-08
«A41»			
«A42»	2-90E-05		
«A43»	1,00E-07	3,80E-09	1,60E-08

IC₅₀ [M] p. ej.: 5,90E-07 = $5,90 \times 10^{-7}$

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos especialmente preferidos según la invención.

5

Los ejemplos siguientes hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄·2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

25

Ejemplo D: Pomada

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

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de un principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de forma habitual para obtener comprimidos, de manera que cada comprimido contiene 10 mg del principio activo.

35

Ejemplo F: Grageas

Los comprimidos se presan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

40

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

45

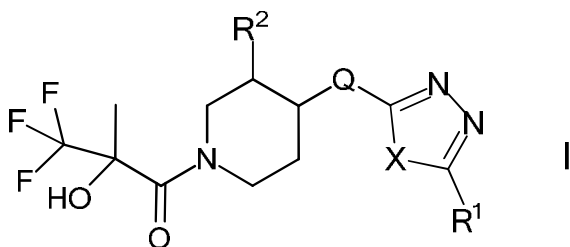
Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 litros de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

50

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



donde

X indica NH u O,

Q indica C(CH₃)₂ o 1,1-ciclopropileno,

R¹ indica H, A, Cic, Ar o Het,

R² indica H o CH₃,

R³ indica H o A',

Ar indica fenil, que no está sustituido o esta mono-, di- o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A y/o NR³CON(R³)₂,

Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A y/o NR³CON(R³)₂,

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

R⁴ indica F, Cl u OH,

A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 0, 1 o 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R¹ indica A, Cic, Ar o Het,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que

R³ indica H o CH₃,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A y/o OR³,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OR³,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por A y/u OR³,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6, en los que

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

X indica NH u O,

Q indica C(CH₃)₂ o 1,1-ciclopropileno,

R¹ indica A, Cic, Ar o Het,

R² indica H o CH₃,

R³ indica H o CH₃,

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A y/o OR³,

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por A y/u OR³,

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 10. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo compuesto por

N.º	Nombre
«A1»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A2»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[1-[5-(4-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A3»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-metil-1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A4»	(R)-1-{4-[1-(5-Ciclohexil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-etil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A5»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A6»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[1-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A7»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A8»	(R)-1-{4-[1-(5- <i>tert</i> -Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A9»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-metil 1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A10»	(R)-1-{4-[1-(5-Ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-metil-etil]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A11»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A12»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A13»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3R,4R)-3-metil-4-[1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A14»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3S,4S)-3-metil-4-[1-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A15»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(S)-3-metil-4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A16»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(R)-3-metil-4-[1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A17»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-(4-[1-[5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A18»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3R,4R)-4-[1-[5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A19»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3S,4S)-4-[1-[5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A20»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A21»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3R,4R)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A22»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3S,4S)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A23»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{3-metil-4-[1-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A24»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3R,4R)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A25»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{(3S,4S)-3-metil-4-[1-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopropil]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A26»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-[1-[5-(4-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A27»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-[1-[5-(4-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A28»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-[1-[5-(4-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil]-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona

«A29»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A30»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A31»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A32»	(R)-1-(4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A33»	(R)-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A34»	(R)-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A35»	(R)-1-(4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A36»	(R)-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A37»	(R)-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A38»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A39»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A40»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A41»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A42»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3R,4R)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
«A43»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-{1-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-ciclopropil}-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona

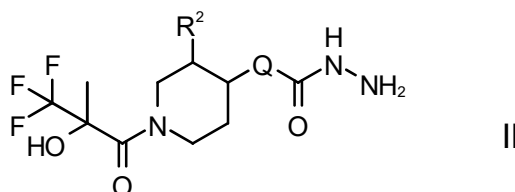
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 11. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-10 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde X indica NH,

10 caracterizado porque

un compuesto de fórmula II



15

en el que Q y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

reacciona con un compuesto de fórmula III

20



en el que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

25

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

12. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente un transportador, excipientes o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Compuestos para el uso de la fórmula I según la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento y/o prevención del cáncer, diabetes, isquemia cardíaca, síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalopatía mitocondrial.
- 10 14. Compuestos para su uso según la reivindicación 13 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas a partir del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.
- 15 15. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
- 20 16. Set (kit) compuesto por envases independientes de
 - (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,
 - 25 y
 - (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.