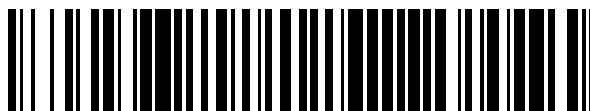


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 007**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/20** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06841424 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1966164**

54 Título: **Derivados de pirazinona sustituida novedosos para uso en enfermedades mediadas por MCH-1**

30 Prioridad:

**21.12.2005 EP 05112616**

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

**09.07.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ANDRÉS-GIL, JOSÉ IGNACIO;  
ALCÁZAR-VACA, MANUEL JESÚS;  
ÁLVAREZ-ESCOBAR, ROSA MARÍA;  
OYARZABAL SANTAMARINA, JULEN;  
DAUTZENBERG, FRANK MATTHIAS;  
MACRITCHIE, JACQUELINE;  
SIMPSON, DONALD y  
MARTINEZ GONZALEZ, SONIA**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 412 007 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 pirazinona sustituida novedosos para uso en enfermedades mediadas por MCH-1

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de pirazinona sustituida con arilo y heteroarilo que tienen actividad antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH), en particular actividad MCH-1. Se refiere además a su preparación, a composiciones que los comprenden y a su uso como medicamento.

10

**Antecedentes de la invención**

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un polipéptido de 19 aminoácidos cíclico que se produce principalmente por neuronas hipotalámicas que se proyectan ampliamente por todo el sistema nervioso central (SNC) (J. Comp. Neurol. (1992) 319, 218-245). MCH media sus efectos a través de dos receptores acoplados a proteína G (GPCR) denominados MCH-1 y MCH-2 (revisado en Doggrell, 2003). Mientras que en roedores sólo se expresa el receptor MCH-1, los seres humanos y primates expresan tanto receptores MCH-1 como MCH-2 (Genomics (2002), 79, 785-792). Originalmente, el receptor MCH-1 se consideró una diana valiosa para el tratamiento de obesidad ya que MCH promueve el comportamiento de alimentación en roedores (Nature (1996), 380, 243-247). Sin embargo, recientemente se mostró que el antagonismo de MCH-1 produce perfiles ansiolíticos y antidepresivos en roedores (Nat. Med. (2002) 8, 825-830; Neuropharmacology (2004), 46, 457-467; Neuropsychopharmacology (2005), en prensa). Por tanto, actualmente se acepta generalmente que los receptores de MCH, particularmente el receptor MCH-1, son una buena diana para el tratamiento de trastornos del espectro afectivo (Eur. J. Neuroscience (2000) 12, 1194-1216).

15

20

25

La proteína y el ARNm del receptor MCH-1 se distribuyen en diversos núcleos hipotalámicos incluyendo el núcleo paraventricular y varias estructuras límbicas implicadas todas en la regulación de la emoción y el estrés (Eur. J. Neuroscience (2000) 12, 1194-1216). Además, se detecta marcaje denso en la corteza del núcleo accumbens (J. Comp. Neurol. (2001) 435, 26-40). Se ha encontrado que la inyección de MCH directamente en el núcleo paraventricular aumenta la corticotropina (ACTH) plasmática y altera la arquitectura del sueño (Verret *et al.* 2003, BMC Neurosci 4:19). La inyección de MCH en la corteza del núcleo accumbens, en el que el receptor MCH-1 es abundante, aumentaba la inmovilidad en pruebas de natación forzada en ratas, lo que sugiere un aumento del comportamiento depresivo (Soc. Neurosci. Abstr. (2004) 763.9). Además, Borowsky *et al.* (Nat. Med. (2002) 8, 825-830) notificaron que el antagonista de MCH-1, SNAP-7941, presentaba efectos de tipo antidepresivo y ansiolítico en pruebas con roedores, lo que apoya un papel del receptor MCH-1 en la depresión y ansiedad.

30

35

**Técnica anterior antecedente**

Un gran número de empresas están buscando ahora activamente el desarrollo de antagonistas de MCH-1 y se han notificado una amplia gama de tipos estructurales en varias publicaciones de patente, en su mayoría en relación con la regulación de la ingesta de alimento y el gasto de energía (Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(10)). La mayoría de los antagonistas de MCH notificados incorporan un centro básico y dos partes (hetero)aromáticas, unidos por ligadores. Los documentos WO 2003/033480, WO 2003/033476 y WO 2005/05042541 (Glaxo Group Limited), el documento WO 2004/024702 (Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. KG) y el documento WO 2005/103039 (Neurocrine Biosciences Inc.) dan a conocer diferentes heterociclos bicíclicos, tales como derivados de tienopirimid-4-ona, benzopirimid-4-ona y ftalimida, para su uso como antagonistas de MCH-1. Los documentos WO 2003/097047 y WO 2005/040157 (Eli Lilly and Company) y el documento WO 2005/070925 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) notifican diferentes heterociclos de anillo de 5 miembros aromáticos, tales como derivados de oxazol y oxadiazol, para su uso como antagonistas de MCH-1. Los documentos WO 2004/011438 y WO 2005/070898 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) dan a conocer derivados de urea cíclicos sustituidos con diarilo como antagonistas de MCH-1.

40

45

50

El documento WO 2005/085200 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd) da a conocer derivados de piridinona, pirimidinona y piridazinona para su uso como antagonistas de MCH-1. Los compuestos según la invención difieren de los compuestos según el documento WO 2005/085200 en la naturaleza del núcleo, en la naturaleza del patrón de sustitución y en la naturaleza de los sustituyentes. En particular, el sustituyente (D) en la posición 3 en la presente solicitud difiere del sustituyente en la posición 4 del documento WO 2005/085200 ya que este último comprende un ligador que tiene 2 átomos de longitud, mientras que la estructura principal de dicho ligador en la presente solicitud tiene al menos 3 átomos (carbono y heteroátomos) de longitud.

55

60

65

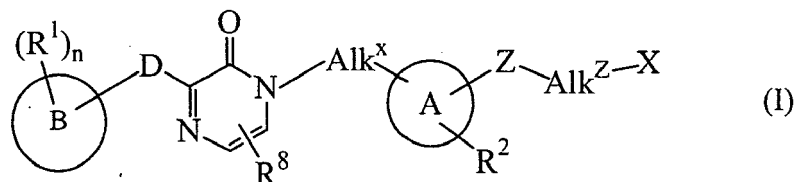
El documento WO 98/11075 (Du Pont) da a conocer pirazinonas y triazinonas y derivados de las mismas como antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Aunque se ha encontrado que MCH también induce la liberación del factor de liberación de corticotropina (CRF) a partir de explantes hipotalámicos, un efecto que es sensible al bloqueo por un antagonista del receptor MCH-1 (J. Neuroendocrinol. (2003) 15, 268-2729), no se presenta ninguna prueba directa de que tal efecto esté presente para los compuestos del documento WO 98/11075, que entonces no deben tomarse como punto de partida para el desarrollo de antagonistas de MCH-1. Los compuestos de la invención difieren de los compuestos del documento WO 98/11075 en el patrón de sustitución del

núcleo de pirazinona.

### Descripción de la invención

- 5 El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos con una afinidad de unión hacia receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH), en particular hacia receptores MCH-1, en particular como antagonista.

Este objetivo se logró mediante un derivado de pirazinona sustituida novedoso según la fórmula general (I)



10

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo,

15 en la que

A es fenilo o un radical heterocíclico seleccionado del grupo de indolinilo, indazolilo, quinolinilo, furanilo, tiofenilo, cromenilo y piridinilo;

- 20 B es un radical seleccionado del grupo de fenilo; bifenilo; naftilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; un radical heterocíclico seleccionado del grupo de azetidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, homopiperidiilo, diazepilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, indolilo e isoindolilo; y un radical compuesto por un radical benzo condensado con un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo de N, O y S;

25

D es un radical de fórmula  $Y^2-Alk^Y-Y^1$ ; siempre que la estructura principal de D tenga al menos 3 átomos de longitud;

- 30 Z,  $Y^1$ ,  $Y^2$  se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace covalente; -O-;  $-NR^7$ ; -S-; -SO-; y  $-SO_2$ ; en el que  $R^7$  es hidrógeno o alquilo;

$Alk^X$ ,  $Alk^Y$ ,  $Alk^Z$  son cada uno, independientemente entre sí, un enlace covalente o un radical hidrocarbonado  $C_{1-6}$  saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de hidrógeno en cada resto  $Alk^Y$  y  $Alk^Z$  pueden reemplazarse opcionalmente por un radical seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo y formilo;

35

$R^1$  representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno; halo; ciano; hidroxilo; amino; oxo; nitro; tio; formilo; alquilo; alquioxilo; alquilcarbonilo; y mono o di(alquil)amino;

40 n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

$R^2$  representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno; halo; ciano; hidroxilo; amino; oxo; formilo; alquilo; alquioxilo; alquioxialquilo; mono y di(alquil)amino; mono y di(alquil)aminoalquilo; alquilcarbonilo; alquiloxicarbonilo; aminocarbonilo; mono y di(alquil)aminocarbonilo;  $Het^1$ ; y  $Het^1$ carbonilo;

- 45 X es un radical seleccionado del grupo de  $NR^3R^4$  y  $Pir^2$ ;

$R^3$ ,  $R^4$  cada uno independientemente entre sí, se seleccionan del grupo de hidrógeno; alquilo; alquilcarbonilo;  $NR^aR^b$  y  $(C=O)NR^aR^b$ , en el que cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente de alquilo, arilo y alquilarilo; arilo; ariloxilo;  $Het^2$ ; y alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de  $NR^aR^b$  y  $(C=O)NR^aR^b$ , en el que cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente de alquilo, arilo y alquilarilo; arilo; alquioxilo; alquiloxicarbonilo; alquilsulfonilo; ariloxilo y  $Het^2$ ;

50

$R^8$  representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, alquilo, alquioxilo, alquilcarbonilo, mono o dialquilamino, nitro, tio, arilo, heteroarilo y formilo;

55

$Pir^2$  es un radical seleccionado del grupo de azetidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, homopiperidiilo, diazepilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo; imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, indolilo e isoindolilo; en el que cada radical Pir está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, halo, hidroxilo, oxo, amino, aminocarbonilo, alquilo, alquioxilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo,

60

fenilo; y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo y alquilsulfonilo;

Het<sup>1</sup> es pirrolidinilo;

5

Het<sup>2</sup> es piridinilo;

arilo es naftalenilo o fenilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, alquiloalquilamino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo y alquiloxilo; y

10

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado, cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado, cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; cada radical puede estar sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo.

15

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

20

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención como medicamento y para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible al antagonismo del receptor de MCH, en particular al antagonismo del receptor MCH-1.

25

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a ansiedad, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño. Adicionalmente, el compuesto puede usarse para tratar obesidad, diabetes, trastornos sexuales y trastornos neurológicos.

30

Los compuestos según la invención, en particular según la fórmula (I), pueden ser adecuados también como tratamiento añadido o tratamiento de combinación y/o profilaxis en las enfermedades enumeradas anteriormente, en particular para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos que están actualmente disponibles o en desarrollo o que estarán disponibles en el futuro, para mejorar la eficacia y/o el comienzo de la acción. Esto se evalúa en modelos de roedores en los que se muestra que antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos son activos. Por ejemplo, se evalúan compuestos en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos para determinar la atenuación de la hipertermia inducida por estrés.

35

40

La invención se refiere también por tanto al uso de los compuestos según la invención en combinación con uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos, a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos, así como a un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas.

45

La invención también se refiere a los compuestos según la invención en combinación con uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes para su uso en la prevención y/o el tratamiento de obesidad, a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes, así como a un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas.

50

55

### Descripción detallada de la invención

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que A es fenilo.

60

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que B se selecciona del grupo de fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, cromanilo y benzodioxolilo.

65

- 5 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que  $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace covalente; -O-; -NR<sup>7</sup>-; y -S-; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo.
- 10 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que  $Y^1$  se selecciona del grupo de -NR<sup>7</sup>-; y -S-; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo.
- 15 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que  $Y^2$  se selecciona del grupo de un enlace covalente y -O-.
- 20 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que Alk<sup>Y</sup> se selecciona del grupo de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, en la que uno o más átomos de hidrógeno en cada resto Alk<sup>Y</sup> y Alk<sup>Z</sup> pueden reemplazarse opcionalmente por un radical oxo.
- 25 Preferiblemente, la estructura principal de D tiene 3, 4 ó 5 átomos de longitud. En el marco de esta solicitud, con "estructura principal de D" quiere decirse la secuencia consecutiva de átomos (carbono, azufre, nitrógeno y oxígeno) que salva la distancia entre por un lado el resto de núcleo de pirazinona en la fórmula (I) y por otro lado el resto B en la fórmula (I).
- Lo más preferiblemente, D se selecciona del grupo de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-.
- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que Z se selecciona del grupo de un enlace covalente; -O- y -NH-.
- 35 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que Alk<sup>Z</sup> se selecciona del grupo de un enlace covalente, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
- 40 Aún en otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que Pir<sup>2</sup> se selecciona del grupo de pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y piperazinilo; en la que cada radical Pir está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo; y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo y alquilsulfonilo.
- 45 Aún en otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que Alk<sup>X</sup> se selecciona del grupo de un enlace covalente, -CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Preferiblemente, Alk<sup>X</sup> es un enlace covalente.
- 50 Aún en otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en la que
- 55 A es fenilo o un radical heterocíclico seleccionado del grupo de indolinilo, indazolilo, quinolinilo, cromanilo y piridinilo;
- D es un radical de fórmula Y<sup>2</sup>-Alk<sup>Y</sup>-Y<sup>1</sup>; siempre que la estructura principal de D tenga al menos 3 átomos de longitud;
- 60 B se selecciona del grupo de fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, cromanilo y benzodioxolilo;
- Z, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace covalente; -O-; -NR<sup>7</sup>-; y -S-; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;
- 65 Alk<sup>X</sup>, Alk<sup>Y</sup>, Alk<sup>Z</sup> son cada uno, independientemente entre sí, un enlace covalente o un radical hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> saturado o insaturado; en el que uno o más átomos de hidrógeno en cada resto Alk<sup>Y</sup> y Alk<sup>Z</sup> puede reemplazarse

opcionalmente por un radical oxo;

R<sup>1</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de halo y alquilo;

5 n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno; halo; alquilo; alquilo; alquilo; alquiloalquilo; alquilcarbonilo; alquiloalquilo; y aminocarbonilo;

10 X es un radical seleccionado del grupo de NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y Pir<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> cada uno independientemente entre sí, se seleccionan del grupo de alquilo; alquilcarbonilo y alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de mono o di(alquilo)amino, arilo y Het<sup>2</sup>;

15 R<sup>8</sup> es hidrógeno;

Pir<sup>2</sup> es un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo; en el que cada radical Pir está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo y NR<sup>3</sup>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquilo y alquilsulfonilo;

20

Het<sup>2</sup> es piridinilo; y

arilo es fenilo.

25

En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que cada radical puede estar sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo. Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

30

35 En el marco de esta solicitud, arilo es naftalenilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, alquiloalquilamino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo y alquilo.

40 En el marco de esta solicitud, heteroarilo se refiere a un sistema de anillos aromático, monocíclico o bicíclico insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Ejemplos de "heteroarilo" pueden ser, pero sin limitarse a tienilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolono, oxazolono, tiazolono, tetrazolilo y tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopirimidinilo, benzofurilo, tionaftilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, piridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, pteridinilo, furazanilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, purinilo y similares. Cada radical heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, alquiloalquilamino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo y alquilo.

50

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y polihaloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo. Preferiblemente, halo es bromo, flúor o cloro y, preferiblemente, polihaloalquilo es trifluorometilo.

55

En el marco de esta solicitud, con "compuestos según la invención" quiere decirse un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

60

Se define que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético,

65

ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

- 5 A la inversa, dichas formas de sales de adición de ácido pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de amina o metal no tóxicas terapéuticamente activas (sales de adición de base) mediante  
10 tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

- 15 A la inversa, dichas formas de sales pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con un ácido apropiado.

20 Sales de amonio cuaternario de los compuestos según la fórmula (I) definen dichos compuestos que pueden formarse mediante una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto según la fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo sustituido opcionalmente, en particular yoduro de metilo y yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternario tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los  
25 contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen iones cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato.

El término sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

30 Las formas de N-óxido de los compuestos según la fórmula (I) pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido, particularmente los N-óxidos en los que uno o más nitrógenos terciarios (por ejemplo del radical piperazinilo o piperidinilo) están oxidados en N. Tales N-óxidos pueden obtenerse fácilmente por un experto sin experiencia en la invención y son alternativas obvias para los compuestos según la fórmula (I) puesto que estos compuestos son metabolitos, que se forman  
35 mediante oxidación en el cuerpo humano tras su captación. Tal como se conoce generalmente, la oxidación es normalmente la primera etapa implicada en el metabolismo de fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). Tal como se conoce también generalmente, la forma de metabolito de un compuesto también puede administrarse a un ser humano en lugar del compuesto *per se*, con casi los mismos efectos.

40 Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por  
45 ejemplo hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

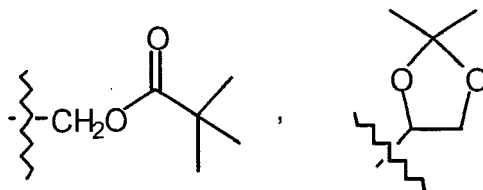
El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó en el presente documento anteriormente define todas las posibles formas isoméricas que pueden tener los compuestos de fórmula (I). A menos que se  
55 mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble  
60 enlace. Se pretende obviamente que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de  
65 Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con la numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [ $R^*$ ,  $R^*$ ] o [ $R^*$ ,  $S^*$ ], en los que  $R^*$  se especifica

siempre como el centro de referencia y  $[R^*,R^*]$  indica centros con la misma quiralidad y  $[R^*,S^*]$  indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral con la numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S- $[R^*,S^*]$ . Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente con la mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo está siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente con la mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (átomo de hidrógeno en compuestos según la fórmula (I)) en relación con la posición del sustituyente con la mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β" si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

También se dan a conocer compuestos derivados (denominados habitualmente "profármacos") de los compuestos farmacológicamente activos según la invención, que se degradan *in vivo* produciendo los compuestos según la invención. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de potencia inferior en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen que su administración sea difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo escasamente soluble, puede transportarse mal a través del epitelio de la mucosa o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Puede encontrarse una discusión adicional sobre profármacos en Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985, 29, págs. 455-473.

Las formas de profármacos de los compuestos farmacológicamente activos serán generalmente compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. Se incluyen en tales grupos ácido esterificados grupos de fórmula  $-COOR^x$ , en la que  $R^x$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



Los grupos amidados incluyen grupos de fórmula  $-CONR^yR^z$ , en la que  $R^y$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo y  $R^z$  es  $-OH$ , H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo. Pueden derivatizarse compuestos según la invención que tienen un grupo amino con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en disolución acuosa.

En el marco de esta solicitud, con "compuestos según la invención" quiere decirse un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, la forma de N-óxido del mismo.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, o bien que se producen de manera natural o bien producidos de manera sintética, o bien con abundancia natural o bien en una forma enriquecida isotópicamente. En particular, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se hace referencia a  $^1H$ ,  $^2H$ ,  $^3H$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se hace referencia a  $^{11}C$ ,  $^{12}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se hace referencia a  $^{13}N$ ,  $^{14}N$ ,  $^{15}N$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se hace referencia a  $^{14}O$ ,  $^{15}O$ ,  $^{16}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$  y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se hace referencia a  $^{18}F$ ,  $^{19}F$  y mezclas de los mismos.

Los compuestos según la invención también comprenden por tanto compuestos con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radiactivos, también denominados compuestos radiomarcados, en los que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" quiere decirse cualquier compuesto según la fórmula (I), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, pueden marcarse compuestos con isótopos radiactivos emisores de radiación gamma o positrones. Para técnicas de unión a radioligando (ensayo de receptores de membrana), el átomo de  $^3H$  o el átomo de  $^{125}I$  es el átomo de elección que va a reemplazarse. Para obtención de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados son  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}O$  y  $^{13}N$ , todos los cuales se producen con aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, lo que limita por tanto su uso. Los más ampliamente usados de



estos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . El experto conoce la manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

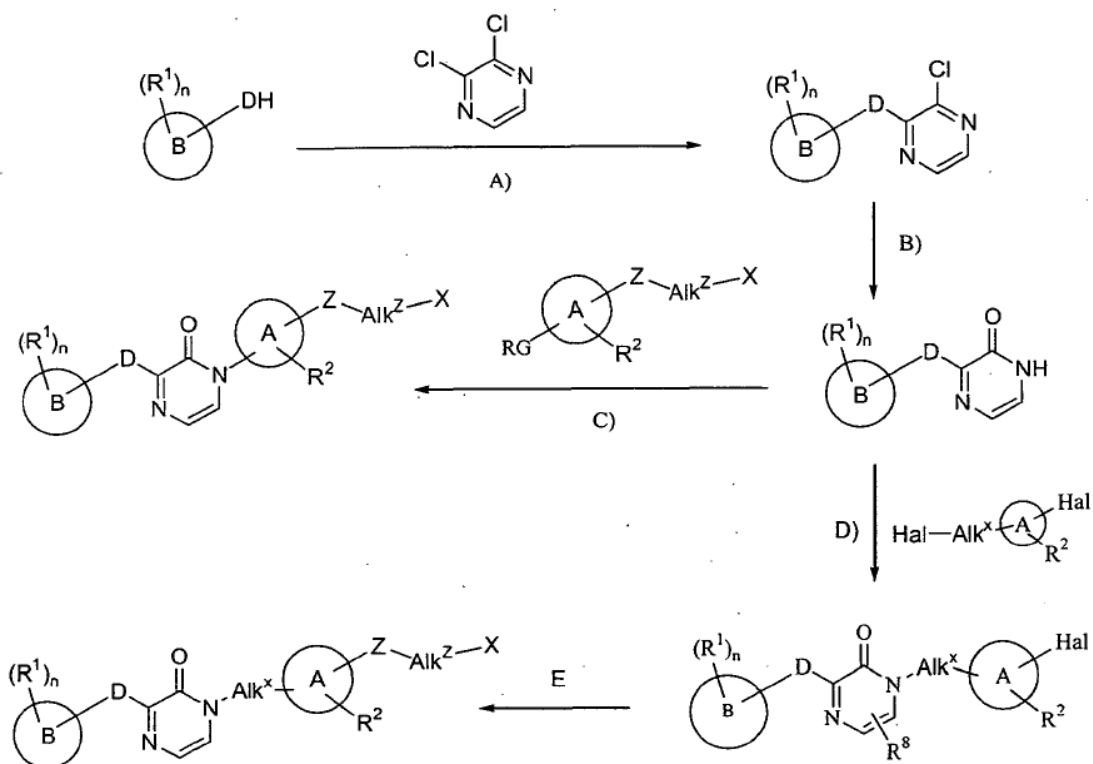
En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

## 10 Preparación

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales las conoce el experto. En particular, los compuestos pueden prepararse según los siguientes métodos de síntesis.

15

Esquema 1: Esquema de síntesis general 1.



20 En la etapa A), se hace reaccionar una dicloropirazina en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, o bien mediante calentamiento convencional a reflujo o bien mediante irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción, normalmente 20 minutos a 180°C en condiciones de microondas, en presencia de una base adecuada, tal como NaOH, LiOH y NaH que pueden usarse cuando  $\text{Y}^1 = \text{O}$  o S, o bases como 1,8-diaza-biciclo(5.4.0.)undec-7-eno (DBU),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y NaOH, que pueden usarse cuando  $\text{Y}^1 = \text{NR}^7$  y Pir<sup>1</sup>.

25

El compuesto intermedio resultante se convierte en la etapa B) en una pirazinona en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, o bien mediante calentamiento convencional a reflujo o bien mediante irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción, normalmente 30 minutos a 150°C en condiciones de microondas, en presencia de una base acuosa adecuada, tal como NaOH, o un ácido acuoso adecuado, tal como ácido clorhídrico.

30

En la etapa C), se hace reaccionar el compuesto intermedio resultante con el compuesto intermedio mostrado, en el que el resto RG es adecuado para sustituirse, tal como Br o Cl,  $\text{CF}_3\text{CO}_2$  o  $\text{B}(\text{OH})_2$ . La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como dicloroetano, en presencia de un compuesto de cobre, tal como CuI o  $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ , en cantidad o bien catalítica o bien equivalente; en presencia de un ligando adecuado, tal como piridina o N,N'-dimetiletilendiamina y a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional a reflujo o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. Adicionalmente, puede añadirse una base inorgánica tal como  $\text{K}_3\text{PO}_4$  a la reacción. En todas las etapas A), B) y C),

35

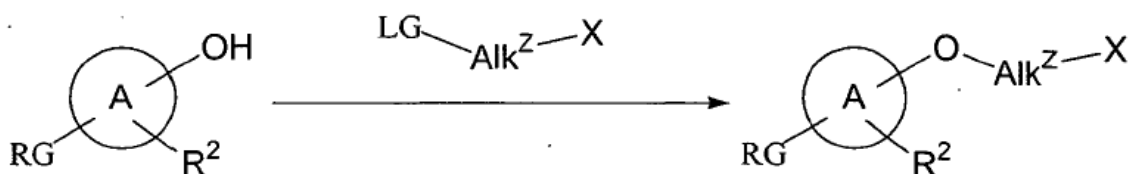
todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario.

En la etapa D), se hace reaccionar el compuesto intermedio resultante con el compuesto intermedio mostrado, en el que el resto Hal significa Cl, Br o I, adecuado para sustituirse. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como AcCN, en presencia de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ , calentamiento a reflujo o bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización, normalmente en microondas a  $150^\circ C$  durante 20 min.

La etapa E) incluye una transformación típica del resto Hal (Cl, Br o I) para obtener los compuestos finales deseados, mediante métodos bien descritos en la bibliografía y conocidos por el experto.

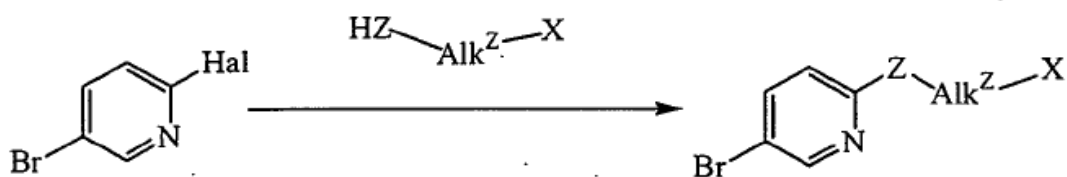
Dicho compuesto intermedio en el esquema 1 puede prepararse según el esquema 1a o 1b.

Esquema 1a (para Z = O)



Cuando LG es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I o un éster de ácido sulfónico, la reacción de alquilación puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo acetonitrilo, DMF o dioxano; en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , NaH,  $Et_3N$ , BTTP o PS-TBD; a una temperatura conveniente, tal como  $150^\circ C$  bajo irradiación con microondas o temperatura de reflujo usando calentamiento convencional. En el caso en el que LG = OH, puede usarse una reacción de tipo Mitsunobu para obtener los compuestos deseados en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de un ligando de fosfina, tal como trifenilfosfina y un derivado diazo, tal como azodicarboxilato de dietilo; o bien mientras se agita a temperatura ambiente o bien mediante calentamiento a  $80^\circ C$  usando calentamiento tradicional o irradiación con microondas durante un periodo de tiempo adecuado. Todas las variables son tal como se define en la fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario; por ejemplo, A no debe ser 2-piridinilo; en este último caso debe usarse el esquema 1b. El resto RG es adecuadamente un halógeno, tal como Br o Cl,  $CF_3CO_2$  o  $B(OH)_2$ .

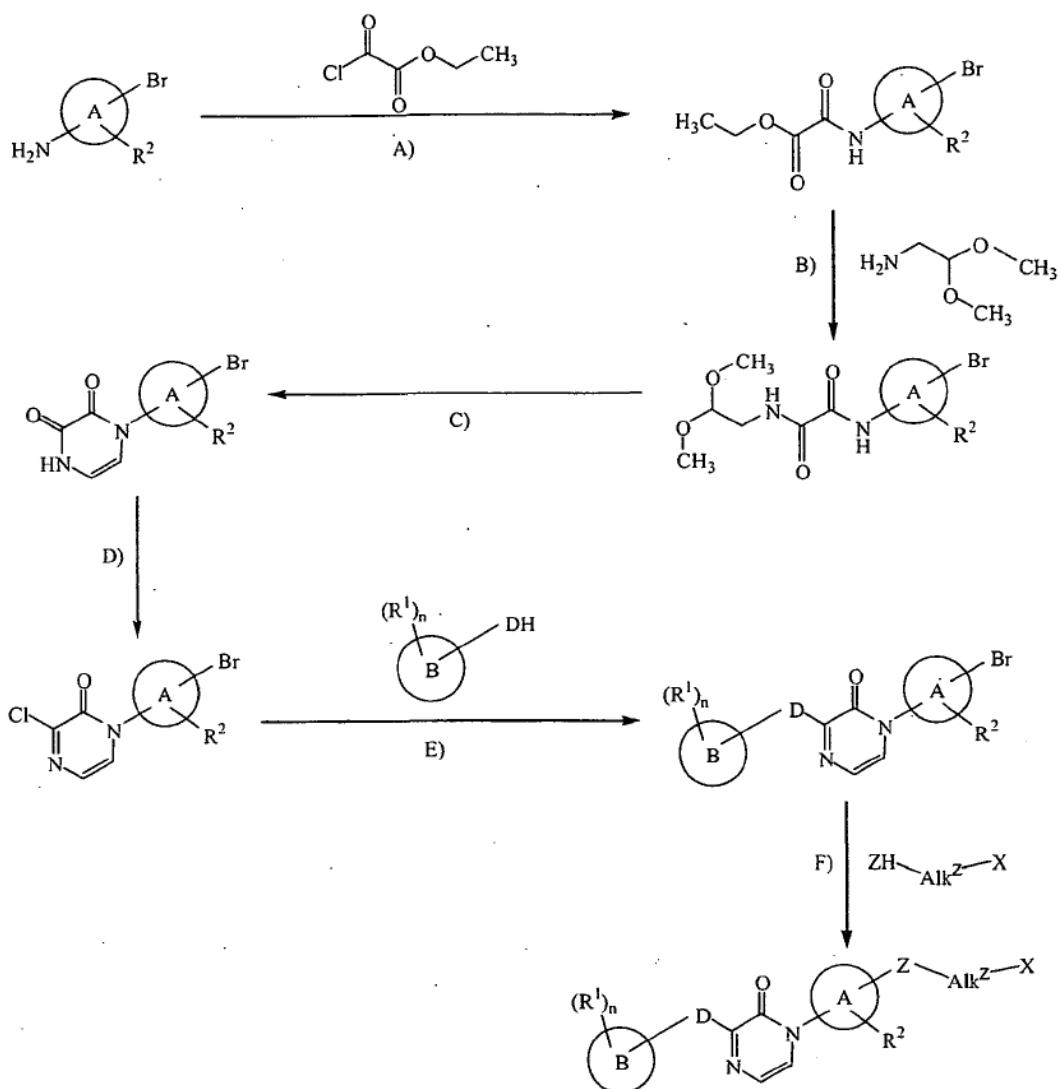
Esquema 1b (para A = piridinilo)



Pueden prepararse los productos intermedios 2-piridilo y 2-quinolilo siguiendo el esquema 1b mediante sustitución aromática nucleófila en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o DMF, en presencia de una base adecuada, tal como NaH o DBU, mediante calentamiento a una temperatura conveniente, tal como  $150^\circ C$  bajo irradiación con microondas o temperatura de reflujo bajo calentamiento tradicional, durante un periodo de tiempo que permite la finalización de la reacción. Adicionalmente, pueden añadirse un catalizador de metal, tal como paladio, y un ligando adecuado, tal como 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, para potenciar la reacción.

El compuesto según la invención también puede prepararse según el esquema de síntesis general 2.

Esquema 2: Esquema de síntesis general 2.



$Z = \text{NR}^7$  y  $Z =$  enlace covalente sólo si  $\text{Alk}^Z$  es también un enlace covalente

5 En la etapa A), puede hacerse reaccionar un derivado de amino primario con un clorglioxalato de alquilo, tal como clorglioxalato de metilo, en un disolvente aprótico adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina.

10 El grupo metoxilo del producto intermedio resultante se sustituye en la etapa B) con aminoacetaldehído dimetilacetal; alternativamente pueden usarse también otros análogos de aminoacetaldehído, tal como aminoacetaldehído dietilacetal; en un disolvente adecuado, tal como 2-propanol, mediante calentamiento a una temperatura adecuada, tal como  $170^\circ\text{C}$  usando irradiación con microondas o temperatura de reflujo usando calentamiento tradicional, durante un periodo de tiempo adecuado.

15 El producto intermedio resultante se cicló en la etapa C) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de un ácido acuoso adecuado, tal como ácido clorhídrico, o bien mediante calentamiento convencional a reflujo o mediante irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción, normalmente 10 minutos a  $150^\circ\text{C}$  en condiciones de microondas.

20 El producto intermedio de pirazindiona resultante se transformó en cloropirazinona en la etapa D) en un disolvente aprótico adecuado, tal como dicloroetano, usando un agente de cloración adecuado, tal como oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) y calentando a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo adecuado que permite la finalización de la reacción, o bien usando irradiación con microondas o bien calentamiento tradicional. Alternativamente, puede añadirse una base adecuada, tal como trietilamina para potenciar la reacción.

25 El átomo de cloro del producto intermedio resultante puede sustituirse en la etapa E) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida o N-metilpirrolidona (NMP), en presencia de una base adecuada, tal como

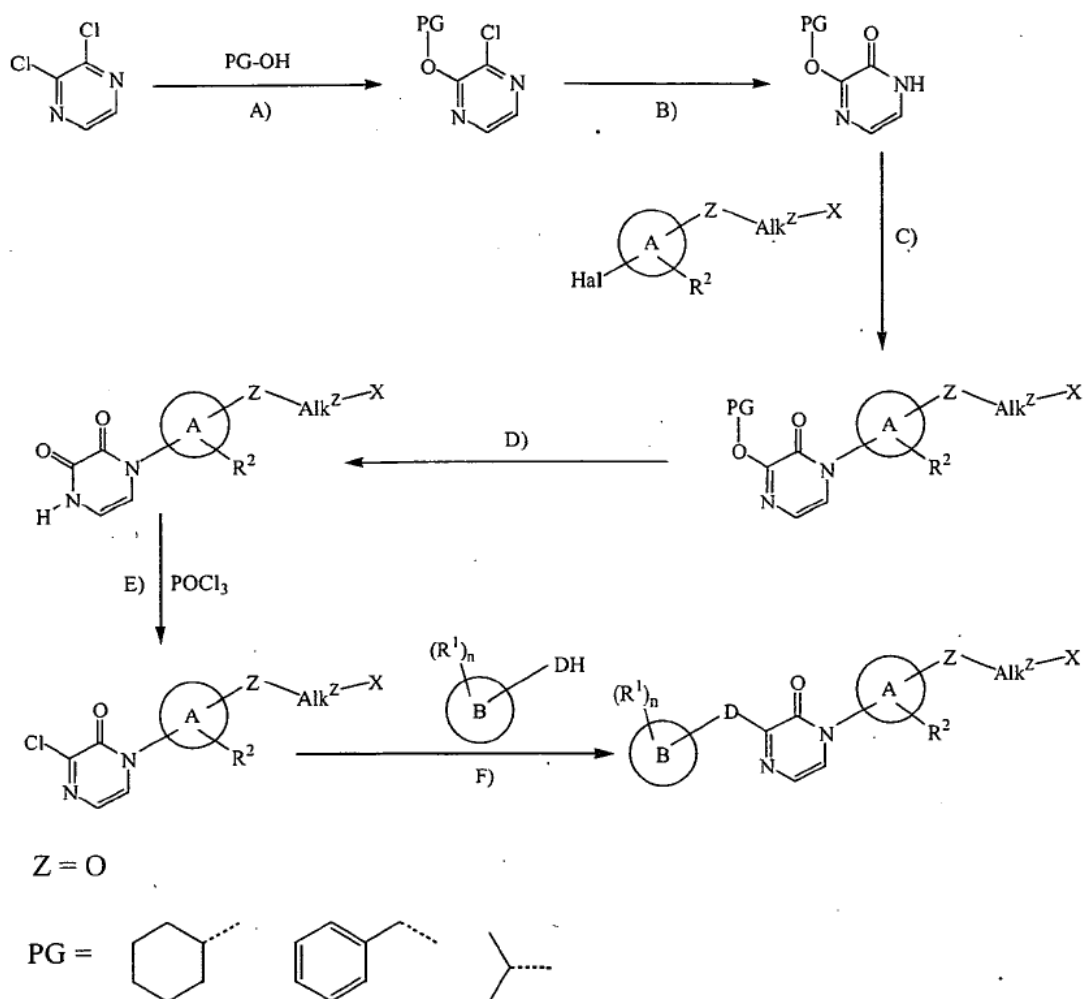
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o PS-TBD, calentando durante un periodo de tiempo adecuado, o bien usando irradiación con microondas a, por ejemplo, 170°C o bien calentamiento tradicional a temperatura de reflujo, que permiten la finalización de la reacción.

- 5 El producto intermedio resultante se convierte en la etapa F) en el compuesto mostrado mediante una reacción de tipo Hartwig-Buschwald con un grupo amino, en un disolvente adecuado, tal como dioxano o tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como terc-butóxido de sodio, un catalizador a base de metal, tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, y un ligando adecuado, tal como 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo, mediante calentamiento durante un periodo de tiempo adecuado, o bien usando irradiación con microondas a, por ejemplo, 170°C o bien calentamiento tradicional a temperatura de reflujo, que permite la finalización de la reacción.

El compuesto según la invención también puede prepararse según el esquema de síntesis general 3.

Esquema 3: Esquema de síntesis general 3.

15



En la etapa A), se hace reaccionar una dicloropirazina en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano con un alcohol que soporta un grupo protector apropiado, tal como grupos ciclohexilo, bencilo o isopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como NaH, y se calienta hasta reflujo durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

El compuesto intermedio resultante se convierte en la etapa B) en una pirazinona en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, o bien mediante calentamiento convencional a reflujo o bien mediante irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción, normalmente 30 minutos a 150°C en condiciones de microondas, en presencia de una base acuosa adecuada, tal como NaOH.

En la etapa C), el compuesto intermedio resultante se hace reaccionar con el compuesto intermedio mostrado, en el que el resto RG es adecuado para sustituirse, tal como Br o Cl, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> o B(OH)<sub>2</sub>. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como dicloroetano, en presencia de un compuesto de cobre, tal como CuI o Cu(ACO)<sub>2</sub>, en

cantidad o bien catalítica o bien equivalente; en presencia de un ligando adecuado, tal como piridina o N,N'-dimetiletilendiamina y a una temperatura conveniente, o bien mediante calentamiento convencional a reflujo o bien bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. Adicionalmente, puede añadirse una base inorgánica tal como  $K_3PO_4$  a la reacción.

5 El grupo protector del producto intermedio resultante se desprotege en la etapa D) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de un ácido acuoso adecuado, tal como ácido clorhídrico, mediante calentamiento hasta reflujo durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

10 El producto intermedio de pirazindiona resultante se transformó en cloropirazinona en la etapa E) en un disolvente aprótico adecuado, tal como dicloroetano, usando un agente de cloración adecuado, tal como oxiclórico de fósforo ( $POCl_3$ ) y calentando a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo adecuado que permite la finalización de la reacción, o bien usando irradiación con microondas o bien calentamiento tradicional. Alternativamente, puede añadirse una base adecuada, tal como trietilamina, para potenciar la reacción.

15 El átomo de cloro del producto intermedio resultante puede sustituirse en la etapa F) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida o N-metilpirrolidona (NMP), en presencia de una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$  o PS-TBD, calentando durante un periodo de tiempo adecuado, o bien usando irradiación con microondas a, por ejemplo,  $170^\circ C$  o bien calentamiento tradicional a temperatura de reflujo, que permite la finalización de la reacción.

20 El átomo de cloro en la etapa F puede usarse para formar un enlace C-C también, mediante una reacción de acoplamiento, usando un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, en presencia de  $PdCl_2(PPh_3)_2$  y  $CuI$  como catalizador, y en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, agitando a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

#### Farmacología

30 Se ha mostrado sorprendentemente que los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos o una sal de amonio cuaternario de los mismos, tienen una afinidad de unión hacia el receptor de MCH, en particular hacia el receptor MCH-1, en particular como antagonista.

35 En vista de su potencia mencionada anteriormente, los compuestos según la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en la que el antagonismo del receptor de MCH, en particular el antagonismo del receptor MCH-1 es de uso terapéutico. En particular, los compuestos según la invención pueden ser adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a:

40 - ansiedad, incluyendo pero sin limitarse a agorafobia; ansiedad generalizada; compulsión; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de pánico; fobia social; y estrés, tal como estrés postraumático;

- trastornos de déficit de atención/hiperactividad;

45 - autismo;

- distimia;

- trastorno alimenticio, incluyendo pero sin limitarse a anorexia; atracón; y bulimia nerviosa;

50 - trastorno del control de los impulsos;

- retraso mental, incluyendo pero sin limitarse a síndrome X frágil;

55 - trastorno del estado de ánimo, incluyendo pero sin limitarse a agitación; trastorno bipolar, tal como trastorno afectivo bipolar, trastorno bipolar (I), trastorno bipolar (II), hipomanía y manía; depresión, tal como depresión mayor y depresión suicida; trastorno del estado de ánimo estacional; y suicidio;

- síndrome premenstrual, incluyendo pero sin limitarse a disforia;

60 - psicosis, incluyendo pero sin limitarse a agresividad; psicosis inducida por fármacos; trastorno esquizoafectivo; esquizofrenia, tal como delirio, catatonia, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia paranoide, esquizofrenia residual y trastorno esquizofreniforme; y disomnias, tal como disomnias secundarias;

65 - trastorno del sueño, incluyendo pero sin limitarse a trastorno de los ritmos circadianos; hipersomnias; insomnio; narcolepsia y apnea del sueño;

- tartamudeo; y

- violencia.

5 Adicionalmente, el compuesto puede usarse para tratar trastornos sexuales, trastornos neurológicos, y lo más en particular obesidad y diabetes.

10 La invención, por tanto, se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, para su uso como medicamento.

15 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo del receptor de MCH, en particular el antagonismo del receptor MCH-1, es de uso terapéutico.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de ansiedad, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño. Adicionalmente, el compuesto puede usarse para tratar trastornos sexuales y trastornos neurológicos, y en particular obesidad y diabetes.

#### Tratamientos de combinación

25 Los compuestos según la invención, en particular según la fórmula (I), pueden administrarse conjuntamente como tratamiento añadido y/o profilaxis en las enfermedades enumeradas anteriormente.

*Con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos.*

30 En particular, los compuestos según la invención, en particular según la fórmula (I), pueden administrarse conjuntamente en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos que están actualmente disponibles o en desarrollo o que estarán disponibles en el futuro, en particular para mejorar la eficacia y/o el comienzo de la acción. Se apreciará que los compuestos de la presente invención y los otros agentes pueden estar presentes como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para la prevención y/o el tratamiento de depresión y/o ansiedad. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

35 También se apreciará que los compuestos de la presente invención y los otros agentes pueden administrarse como composiciones farmacéuticas separadas, o bien simultáneamente o bien secuencialmente.

40 La invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica según la invención, caracterizada porque comprende además uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

45 Las clases adecuadas de agentes antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos (NaSSA), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha$  y antidepresivos atípicos.

50 Los ejemplos adecuados de inhibidores de la recaptación de norepinefrina incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, reboxetina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

55 Los ejemplos adecuados de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los ejemplos adecuados de inhibidores de monoamina oxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

60 Los ejemplos adecuados de inhibidores reversibles de monoamina oxidasa incluyen moclobemida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Los ejemplos adecuados de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina incluyen venlafaxina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

65 Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona, viloxazina, sibutramina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros antidepresivos adecuados incluyen adinazolam, alaproclato, aminaptina, combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, bupropión, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinilo, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxano, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprotalina, litoxetina, lofepamina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprán, minaprina, mirtazapina, monirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflozano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viqualina, zimelidina y zometapina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y hierba de San Juan, o *Hypericum perforatum*, o extractos del mismo.

Las clases adecuadas de agentes antiansiedad incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, especialmente agonistas parciales de 5-HT<sub>1A</sub>, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), compuestos que tienen actividad colinérgica muscarínica y compuestos que actúan sobre canales iónicos. Además de benzodiazepinas, otras clases adecuadas de agentes antiansiedad son fármacos sedantes-hipnóticos distintos de benzodiazepinas tales como zolpidem; fármacos estabilizantes del estado de ánimo tales como clobazam, gabapentina, lamotrigina, loreclezol, oxcarbamazepina, estiripentol y vigabatrina; y barbitúricos.

Se seleccionan agentes antipsicóticos adecuados del grupo que consiste en acetofenazina, en particular la sal de maleato; alentemol, en particular la sal de bromhidrato; alpertina; azaperona; batelapina, en particular la sal de maleato; benperidol; bencindopirina, en particular la sal de clorhidrato; brofoxina; bromperidol; butaclamol, en particular la sal de clorhidrato; butaperazina; carfenazina, en particular la sal de maleato; carvotrolina, en particular la sal de clorhidrato; clorpromazina; clorprotixeno; cinpereno; cintriamida; clomacrán, en particular la sal de fosfato; clopentixol; clopimozida; clopipazán, en particular la sal de mesilato; cloroperona, en particular la sal de clorhidrato; clotiapina; clotixamida, en particular la sal de maleato; clozapina; ciclofenazina, en particular la sal de clorhidrato; droperidol; etazolato, en particular la sal de clorhidrato; fenimida; flucindol; flumezapina; flufenazina, en particular la sal de decanoato, enantato y/o clorhidrato; fluspiroperona; fluspirileno; flutrolina; gevetrolina, en particular la sal de clorhidrato; halopemida; haloperidol; iloperidona; imidolina, en particular la sal de clorhidrato; lenperona; loxapina; mazapertina, en particular la sal de succinato; mesoridazina; metiapina; milenperona; milipertina; molindona, en particular la sal de clorhidrato; naranol, en particular la sal de clorhidrato; neflumozida, en particular la sal de clorhidrato; ocaperidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; pentiapina, en particular la sal de maleato; perfenazina; pimozida; pinoxepina, en particular la sal de clorhidrato; pipamperona; piperacetazina; pipotiazina, en particular la sal de palmitato; piquindona, en particular la sal de clorhidrato; proclorperazina, en particular la sal de edisilato; proclorperazina, en particular la sal de maleato; promazina, en particular la sal de clorhidrato; quetiapina; remoxiprida; risperidona; rimcazol, en particular la sal de clorhidrato; seperidol, en particular la sal de clorhidrato; sertindol; setoperona; espiperona; sulpirida; tioridazina; tiotixeno; torazina; tioperidona, en particular la sal de clorhidrato; tiospirona, en particular la sal de clorhidrato; trifluoperazina, en particular la sal de clorhidrato; trifluperidol; triflupromazina; ziprasidona, en particular la sal de clorhidrato; y mezclas de los mismos.

#### *Compuestos hipolipemiantes*

Los compuestos según la invención, en particular según la fórmula (I), también pueden usarse conjuntamente con otro agente hipolipemiante, conduciendo por tanto a una denominada terapia hipolipemiante de combinación para el tratamiento de obesidad. Dicho agente hipolipemiante adicional puede ser, por ejemplo, un fármaco conocido usado convencionalmente para el manejo de hiperlipidemia tal como, por ejemplo, una resina secuestrante de ácidos biliares, un derivado de ácido fibríco o ácido nicotínico tal como se mencionó anteriormente en los antecedentes de la invención. Los agentes hipolipemiantes adicionales adecuados también incluyen otros inhibidores de la biosíntesis de colesterol e inhibidores de la absorción de colesterol, especialmente inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de la expresión génica de HMG-CoA reductasa, inhibidores de CETP, inhibidores de ACAT, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de CB-1, inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba, y similares.

Puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA reductasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de HMG-CoA reductasa" tal como se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la biotransformación de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico tal como se cataliza por la enzima HMG-CoA reductasa. Tales "inhibidores de HMG-CoA reductasa" son, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, rivastatina y atorvastatina.

Puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA sintasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de HMG-CoA sintasa" tal como se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa.

- Puede usarse cualquier inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA reductasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de la traducción que impiden la traducción del ARNm que codifica para HMG-CoA reductasa para dar la proteína. Tales inhibidores o bien pueden afectar a la transcripción o la traducción directamente o pueden biotransformarse en compuestos que tienen los atributos mencionados anteriormente mediante una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o bien pueden conducir a la acumulación de un metabolito que tiene las actividades mencionadas anteriormente.
- 5
- 10 Puede usarse cualquier inhibidor de CETP como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de CETP" tal como se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos desde HDL hasta LDL y VLDL.
- 15 Puede usarse cualquier inhibidor de ACAT como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de ACAT" tal como se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la esterificación intracelular del colesterol de la dieta mediante la enzima acil CoA:colesterol aciltransferasa.
- 20 Puede usarse cualquier inhibidor de escualeno sintetasa como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de escualeno sintetasa" tal como se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un compuesto que inhibe la condensación de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa.
- 25 Composiciones farmacéuticas
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.
- 30
- Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), la sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos o una sal de amonio cuaternario de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos puede formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden mencionarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos de manera sistémica.
- 35
- 40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.
- 45
- 50 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada.
- 55
- 60
- 65 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria tal



- como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, 5 píldoras, envases de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o disoluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. Puesto que los compuestos según la invención son antagonistas de dopamina administrables por vía oral potentes, son especialmente ventajosas composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para su administración por vía oral.
- 10 Tal como ya se mencionó, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y agentes hipolipemiantes así como al uso de una composición de este tipo para la fabricación de un medicamento.
- 15 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá de desde aproximadamente el 0,05% en peso (% en peso = tanto por ciento en peso) hasta aproximadamente el 99% en peso, más particular, desde aproximadamente el 0,10% en peso hasta aproximadamente el 99% en peso, de los compuestos de la invención, basándose todos los porcentajes en peso en el peso total de la composición. Cuando la composición farmacéutica comprende los compuestos según la invención y uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de 20 antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y agentes hipolipemiantes, tanto los compuestos según la invención y el uno o más otros compuestos pueden estar presentes en una concentración de desde aproximadamente el 0,05% en peso (% en peso = tanto por ciento en peso) hasta aproximadamente el 99% en peso, más particular, desde aproximadamente el 0,10% en peso hasta aproximadamente el 99% en peso, basándose todos los porcentajes en peso en el peso total de la composición. Por ejemplo, la razón en peso de los compuestos según la invención con respecto al uno o más otros compuestos puede estar en el intervalo de 0,05/0,94 a 0,94/0,05, más en particular de 25 0,10/0,89 a 0,89/0,10, y cualquier número entre los mismos.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

### 30 **Parte experimental**

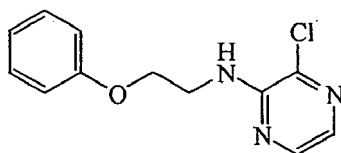
A continuación en el presente documento, "THF" significa tetrahidrofurano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "DIPE" 35 significa diisopropiléter, "DMSO" significa dimetilsulfóxido. "PS-TBD" es TBD soportado en polímero y "PS-NCO" es isocianato soportado en polímero.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor de modo único: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage). Puede encontrarse la descripción del instrumento en 40 [www.personalchemistry.com](http://www.personalchemistry.com). Y en un reactor de modo múltiple: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.). Puede encontrarse la descripción del instrumento en [www.milestonesci.com](http://www.milestonesci.com).

#### A. Preparación de los compuestos intermedios

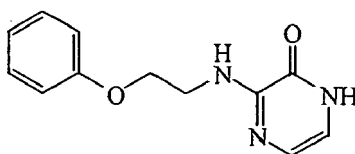
##### Ejemplo A1

##### 45 a) Preparación del compuesto intermedio 1



50 Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de 2-fenoxietanamina (0,010 mol), 2,3-dicloropirazina (0,012 mol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) (0,012 mol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) durante 20 minutos a 180°C. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,5 g de 55 compuesto intermedio 1 (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

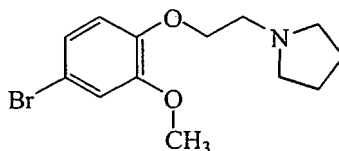
##### b) Preparación del compuesto intermedio 2



Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,0092 mol) en NaOH (10 ml; 50%) y DMSO (10 ml) durante 30 minutos a 150°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadieron EtOAc y agua a 0°C. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró a través de Dicalite y se evaporó el disolvente del filtrado. Se liofilizó el residuo, entonces se purificó mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 80/20; luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2-propanona 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con dietil éter y posteriormente se secó. Rendimiento: 0,92 g de compuesto intermedio 2 (43%).

#### Ejemplo A2

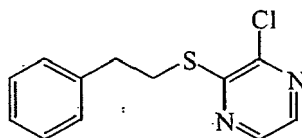
##### Preparación del compuesto intermedio 3



Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-metoxifenol (0,0246 mol), 2-hidroxietilpirrolidina (0,0492 mol) y trifenilfosfina (0,0492 mol) en THF (50 ml; seco) a 0°C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,0492 mol) a 0°C en un horno microondas. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a 100°C. Se añadió una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrajo esta mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se "atrapó" el residuo mediante la adición de Amberlyst 15 (0,123 mol), posteriormente se "liberó" mediante la adición de NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,7 g de compuesto intermedio 3 (91%).

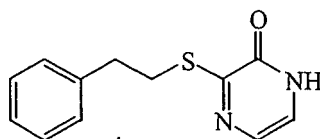
#### Ejemplo A3

##### a) Preparación del compuesto intermedio 4



Se agitó una mezcla de NaH (0,0049 mol; 60%) en DCE (1,7 ml) a 0°C. Se añadió en porciones una disolución de 2-feniletanotiol (0,0031 mol) en DCE (5,6 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de 2,3-dicloropirazina (0,0033 mol) en DCE (1,7 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante durante 10 minutos a 80°C en un horno microondas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el residuo del filtro con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptano 1/1, luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g de compuesto intermedio 4 (72%).

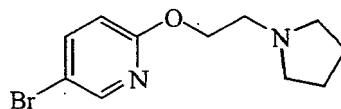
##### b) Preparación del compuesto intermedio 5



Reacción en horno microondas. Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 4 (0,0023 mol) en NaOH (4 l; 50%) y DMSO (4 ml) durante 30 minutos a 150°C. Se añadió agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo usando un aparato Sep-Pak equipado con 10 g de gel de sílice en un colector a vacío (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,060 g de compuesto intermedio 5 (12%).

Ejemplo A4Preparación del compuesto intermedio 6

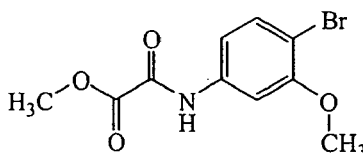
5



Se añadió 2-hidroxietilpirrolidina (0,0030 mol) a NaH (0,0020 mol; 60%) en 1,2-dimetoxietano (2 ml), con agitación a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-2-cloropiridina (0,0010 mol). Se calentó la mezcla de reacción durante 10 minutos a 150°C en un horno microondas. Se añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 10%. Se extrajo esta mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un aparato Sep-Pak equipado con 10 g de gel de sílice en un colector (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2 y 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,197 g de compuesto intermedio 6 (73%).

Ejemplo A5a) Preparación de compuesto intermedio 7

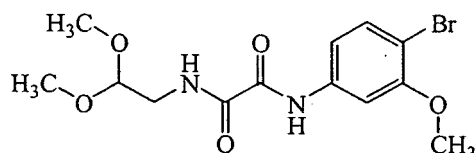
20



Se añadió en porciones una disolución de clorglioxalato de metilo (0,0593 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a una mezcla de 4-bromo-3-metoxobencenammina (0,0494 mol) y Et<sub>3</sub>N (0,0741 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), con agitación a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con dietil éter, posteriormente se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 12,8 g de compuesto intermedio 7 (91%).

b) Preparación del compuesto intermedio 8

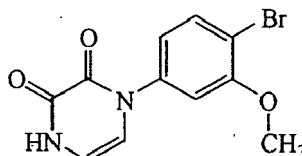
30



Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 7 (0,0444 mol; 2 x 6,4 g) y aminoacetaldehído dimetilacetal (0,0666 mol; 2 x 3,6 g) en 2-propanol (95 ml; 2 x 47,5 ml) durante 15 minutos a 170°C. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con 2-propanol y dietil éter, posteriormente se secó. Rendimiento: 13,5 g de compuesto intermedio 8 (84%).

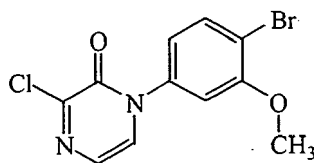
c) Preparación del compuesto intermedio 9

40



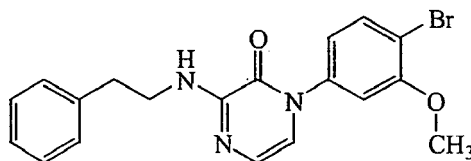
Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 8 (0,0373 mol; 2 x 6,75 g) en HCl (21 ml; 2 x 10,5 ml; 2 N) y THF (98 ml; 2 x 49 ml) durante 10 minutos a 150°C. Se extrajo la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con dietil éter, posteriormente se secó. Rendimiento: 7,97 g de compuesto intermedio 9 (72%).

d) Preparación del compuesto intermedio 10



5 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,0255 mol; 7 x 1,08 g),  $\text{POCl}_3$  (0,0767 mol; 7 x 1 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,0511 mol; 7 x 1 ml) en DCE (228 ml; 7 x 32,5 ml) durante 10 minutos a  $150^\circ\text{C}$ . Se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,9 g de compuesto intermedio 10 (49%).

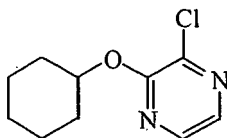
10 e) Preparación del compuesto intermedio 11



15 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 10 (0,0031 mol), fenetilamina (0,0063 mol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0063 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 ml) durante 20 minutos a  $170^\circ\text{C}$  en un horno microondas. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó el precipitado mediante filtración y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1 g de compuesto intermedio 11 (83%).

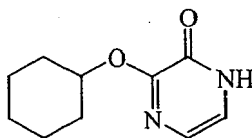
20 Ejemplo A6

a) Preparación del compuesto intermedio 12



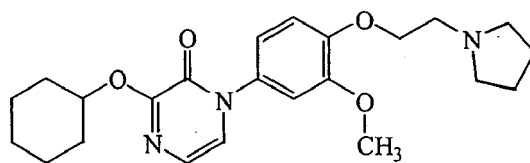
25 Se añadió gota a gota una disolución de ciclohexanol (0,05 mol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) a una mezcla de  $\text{NaH}$  (0,05 mol; 60%) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), con agitación a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla durante 10 minutos a  $0^\circ\text{C}$  en un horno microondas. Se añadió una disolución de 2,3-dicloropirazina (0,034 mol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se añadió agua. Se extrajo esta  
30 mezcla con  $\text{EtOAc}$ . Se secó la fase orgánica separada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,0 g de compuesto intermedio 12 (usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

b) Preparación del compuesto intermedio 13



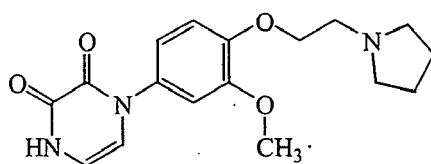
35 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 12 (0,034 mol) en  $\text{NaOH}$  (25 ml) y  $\text{DMSO}$  (25 ml) durante 90 minutos a  $120^\circ\text{C}$ . Se añadió agua. Se extrajo esta mezcla con  $\text{EtOAc}$ . Se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a la fase orgánica separada. Se extrajo esta mezcla con  $\text{EtOAc}$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{EtOAc}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con DIPE, posteriormente se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 2,4 g de compuesto intermedio 13 (36%).

45 c) Preparación del compuesto intermedio 14



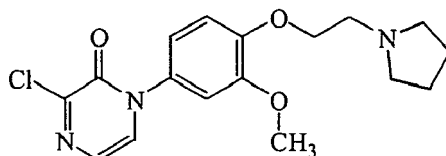
5 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 13 (0,012 mol), compuesto intermedio 3 (0,015 mol), CuI (0,012 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,024 mol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,024 mol) en dioxano/DMF (35 ml; 5/1) durante 15 minutos a 180°C en un horno microondas. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó el sólido mediante filtración a través de un lecho de Celite y al filtrado se le añadió una disolución de NH<sub>3</sub> al 32%. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,2 g de compuesto intermedio 14 (85%).

10 d) Preparación del compuesto intermedio 15



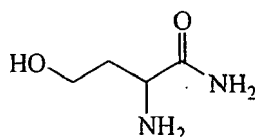
15 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 14 (0,010 mol) en HCl (10 ml; 2 N) y THF (30 ml) durante 2 horas a 100°C. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo esta mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, dando el filtrado (\*). Se evaporó la fase acuosa y se lavó el sólido con metanol dando el filtrado (\*\*). Se combinaron los filtrados (\*) y (\*\*), y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10; luego: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con dietil éter, posteriormente se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,74 g de compuesto intermedio 15 (53%).

25 e) Preparación del compuesto intermedio 16



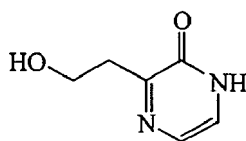
30 Se añadió POCl<sub>3</sub> (0,015 mol) a una mezcla de compuesto intermedio 15 (0,005 mol) y Et<sub>3</sub>N (0,010 mol) en DCE (30 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante durante 10 minutos a 150°C en el horno microondas. Se separó el sólido mediante filtración a través de Celite y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se trató el filtrado con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, posteriormente se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5 y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con DIPE, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,960 g de compuesto intermedio 16 (55%).

35 f) Preparación del compuesto intermedio 17



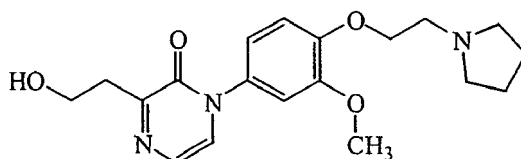
40 Se agitó una mezcla de bromhidrato de alfa-amino-gamma-butirolactona (1 g, 0,0055 mol) y MeOH/NH<sub>3</sub> 7 N (7 ml) en el microondas a 100°C durante 10 min. Se concentró el disolvente a vacío produciendo el compuesto intermedio 17 como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

45 g) Preparación del compuesto intermedio 18



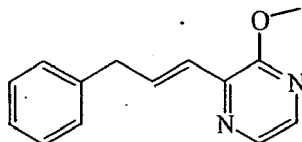
A una disolución de compuesto intermedio 17 (5,5 mmol), glioxal (0,8 g, 5,5 mmol) en MeOH (5 ml) enfriado hasta -10°C se le añadió NaOH 12,5 N (0,550 ml, 6,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Posteriormente se añadió HCl 12 N (0,575 ml, 6,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadieron porciones de NaHCO<sub>3</sub> sólido consiguiendo un pH de aprox. 6. Se separó la reacción mediante filtración. Se evaporó el filtrado. Se trató el residuo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Apareció un precipitado que se separó mediante filtración (impurezas). Se evaporó el filtrado produciendo: 0,350 g de compuesto intermedio 18 (45%).

#### h) Preparación del compuesto intermedio 19



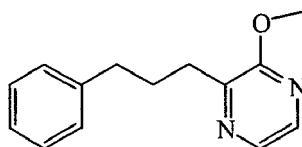
A una disolución de compuesto intermedio 18 (0,405 g, 2,89 mmol) en dioxano:DMF 9:1 (7 ml) se le añadió compuesto intermedio 3 (0,868 g, 2,89 mmol), CuI (0,578 g, 2,89 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (2,89 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,638 g, 2,89 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 175°C bajo irradiación con microondas durante 30 min. Se añadieron NH<sub>4</sub>OH acuoso y EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía automatizada sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>) de 100 a 96:4. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente produciendo: 0,300 g de compuesto intermedio 19 (30%).

#### i) Preparación del compuesto intermedio 20



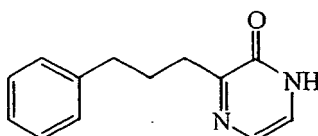
Se calentó una mezcla de 2-cloro-3-metoxipirazina (0,300 g, 0,0028 mol), ácido trans-3-fenilpropen-1-il-borónico (0,336 g, 0,0028 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,243 g, 0,00021 mol) en dioxano (3 ml) y disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (1 ml) en un microondas a 150°C durante 0,5 horas. Se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(MeOH(NH<sub>3</sub>) 97:3 produciendo 0,120 g de un aceite incoloro de compuesto intermedio 20

#### j) Preparación del compuesto intermedio 21



Se hidrogenó una disolución de compuesto intermedio 20 (0,120 g, 0,00053 mol) en MeOH (20 ml) bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 4 horas, usando paladio sobre carbono como catalizador (12 mg). Se separó la mezcla mediante filtración y se concentró el filtrado produciendo 100 mg de compuesto intermedio 21.

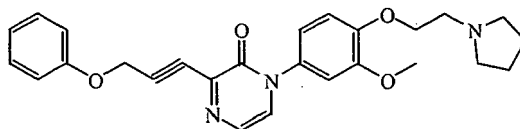
#### k) Preparación del compuesto intermedio 22



Se calentó una disolución de compuesto intermedio 21 (0,100 g, 0,00044 mol) en una mezcla de HCl 6 N (2 ml) y

THF (1 ml) en el microondas a 140°C durante 20 minutos y durante 30 minutos más para conseguir la finalización de la reacción. Se concentró la mezcla y el producto bruto resultante, compuesto intermedio 22, se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

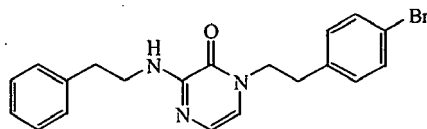
5 l) Preparación del compuesto intermedio 23



10 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 16 (0,170 g, 0,00048 mol), fenil propargil éter (0,062 ml, 0,00048 mol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (24 mg, 0,034 mmol), CuI (5 mg, 0,024 mmol), DIPEA (0,173 ml, 0,00099 mol) en DMF (3 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadió una disolución saturada acuosa de CINH<sub>4</sub> y Et<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida en SiO<sub>2</sub> (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) de 100/0 a 97/3) produciendo 45 mg de un aceite de color amarillo claro como compuesto intermedio 23.

15

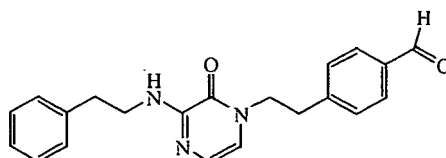
m) Preparación del compuesto intermedio 24



20 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 3-fenilamino-1H-pirazin-2-ona (0,4 g, 0,0019 mol) (preparado según el método descrito para el compuesto intermedio 2), bromuro de 4-bromofenilo (0,443 ml, 0,0029 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,401 g, 0,0029 mol) en AcCN (4 ml) en el microondas a 150°C durante 20 min. Se separaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna. Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se precipitó el producto con DIPE proporcionando 0,365 g de compuesto intermedio 24 (48%).

25

n) Preparación del compuesto intermedio 25



30

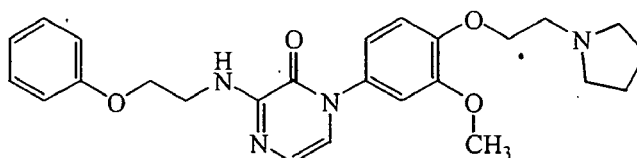
Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 24 (0,365 g, 0,0009 mol), anhídrido de formilacetilo (0,137 ml, 0,0018 mol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,063 g, 0,09 mmol), trietilsilano (0,224 ml, 0,0014 mol), diisopropilamina (0,314 ml, 0,0018 mol) en AcCN (4 ml) en el microondas a 75°C durante 3 días. Posteriormente, se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyentes: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 4:1) proporcionando 0,244 g de compuesto intermedio 25 (78%).

35

B. Preparación de los compuestos finales

40 Ejemplo B1

Preparación del compuesto final 1-67

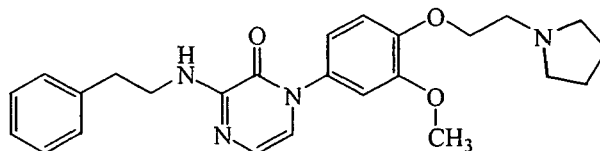


45

Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,00043 mol), compuesto intermedio 3 (0,00052 mol), CuI (0,00043 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,00086 mol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,00086 mol) en dioxano/DMF (2 ml; 9/1) durante 20 minutos a 175°C. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la totalidad a través de Celite y se trató el filtrado con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se

evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un aparato Sep-Pak equipado con 10 g de gel de sílice en un colector (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5 y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se precipitó el residuo como sal de HCl (1:1) en EtOAc. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,095 g de compuesto final 1-67 (45%).

5

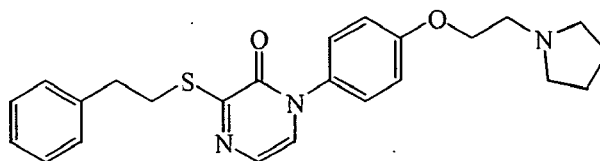
Ejemplo B2Preparación del compuesto final 2-04

10

Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de 3-fenilamino-1H-pirazin-2-ona (0,00046 mol) (preparada según el método descrito para el compuesto intermedio 2), compuesto intermedio 3 (0,00055 mol), CuI (0,00046 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,00092 mol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,00092 mol) en dioxano/DMF (3,5 ml; 9/1) durante 20 minutos a 175°C. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la totalidad a través de Celite y se trató el filtrado con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un aparato Sep-Pak equipado con 10 g de gel de sílice en un colector (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0, 97,5/2,5, 95/5 y 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,13 g de compuesto final 2-04.

15

20

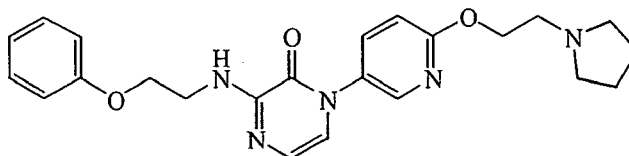
Ejemplo B3Preparación del compuesto final 2-10

25

Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 5 (0,0002582 mol), 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (0,0003099 mol), CuI (0,0002582 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,0005164 mol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,0005164 mol) en dioxano/DMF (2 ml; 9/1) durante 20 minutos a 175°C. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la mezcla a través de Celite y se trató el filtrado con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un aparato Sep-Pak equipado con 5 g de gel de sílice en un colector (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0, 97,5/2,5, 95/5 y 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,035 g de compuesto final 2-10 (32%).

30

35

Ejemplo B4Preparación del compuesto final 3-91

40

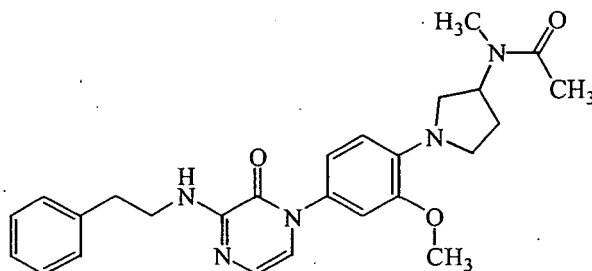
Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,00030 mol), compuesto intermedio 6 (0,00036 mol), CuI (0,00030 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,00060 mol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,00060 mol) en dioxano/DMF (2 ml; 9/1) durante 20 minutos a 175°C. Se separó el sólido mediante filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un aparato Sep-Pak equipado con 10 g de gel de sílice en un colector (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2 y 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con dietil éter, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,090 g de compuesto final 3-91 (71%).

45

50

Ejemplo B5

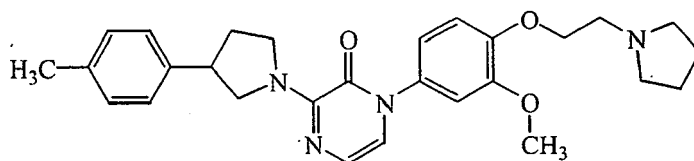


Preparación del compuesto final 3-10

5 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 11 (0,00034 mol), N-metil-N-3-pirrolidinilacetamida (0,00069 mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,00034 mol), [1,1'-bifenil]-2-il-bis(1,1-dimetiletil)fosfina (0,00068 mol) y 2-metil-2-propanol, sal de sodio (0,00085 mol) en tolueno/CH<sub>3</sub>CN (2 ml; 4/1; desoxigenado) durante 4 días a 90°C. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó el precipitado mediante filtración a través de Celite y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un aparato Sep-Pak equipado con 10 g de gel de sílice en un colector (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2 y 96/4), luego mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,0553 g de compuesto final 3-10 (37%).

Ejemplo B6

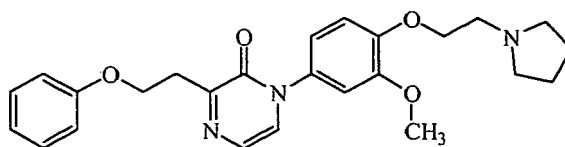
15 Preparación del compuesto final 4-04



20 Reacción en horno microondas. Se añadieron 3-(4-metilfenil)piperidina (0,00013 mol) y PS-TBD (0,00017 mol) a una disolución de compuesto intermedio 16 (0,00086 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y se calentó la mezcla de reacción durante 20 minutos a 170°C. Se añadió PS-NCO (1 equiv.) y se agitó la mezcla durante 10 minutos a 20°C. Se filtró la mezcla y se hizo pasar el filtrado a través de un cartucho SCX-2 de "atrapar y liberar" (resina de intercambio catiónico fuerte), lavando con metanol, luego con CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>. Se concentró esta fase bajo N<sub>2</sub>. Se purificó adicionalmente el residuo bruto mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,017 g de compuesto final 4-04.

Ejemplo B7

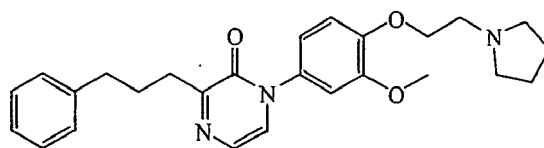
30 Preparación del compuesto final 2-07



35 A una disolución de feniltrifluoroborato de potasio (0,154 g, 0,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió Cu(OAc)<sub>2</sub> (9 mg, 0,04 mmol), DMAP (10 mg, 0,084 mmol) y tamices moleculares de 4Å. Entonces, se añadió una disolución de compuesto intermedio 19 (0,150 g, 0,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h abierta al aire. Se separó la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía automatizada sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) de 100 a 97/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se purificó de nuevo el producto mediante HPLC produciendo: 0,010 g de compuesto final 2-07 (6%).

Ejemplo B8

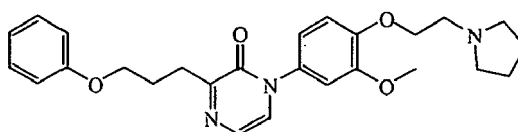
45 Preparación del compuesto final 2-01



5 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 22 (0,00047 mol), compuesto intermedio 3 (0,0007 mol), CuI (0,00047 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,00047 mol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,00094 mol) en dioxano/DMF (2 ml; 9/1) en el microondas durante 30 minutos a 175°C. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con SiO<sub>2</sub> (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente produciendo: 0,020 g que se precipitaron con DIPE/heptano 2:1 obteniendo 10 mg de un sólido de color blanco de compuesto final 2-01.

10 Ejemplo B9

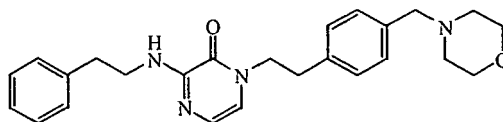
Preparación del compuesto final 2-08



15 Se hidrogenó una disolución de compuesto intermedio 23 (20 mg, 0,045 mmol) en MeOH bajo atmósfera con presión de H<sub>2</sub> (15 psi) y usando Pd-C (4 mg) como catalizador durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en SiO<sub>2</sub> (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) de 100/0 a 97/3) produciendo 10 mg de compuesto final 2-08.

20 Ejemplo B10

Preparación del compuesto final 9-02



25 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 25 (0,122 g, 0,00035 mol), morfolina (0,046 ml, 0,00053 mol), borohidruro de sodio (0,112 g, 0,00053 mol) en 1,2-DCE (3 ml) en el microondas durante 10 minutos a 80°C. Entonces se añadió NH<sub>4</sub>Cl (disolución acuosa saturada). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyentes: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 y 96/4). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se precipitó el residuo con DIPE proporcionando 85 mg de compuesto final 9-02 (58%).

30 Las tablas 1 a 9 enumeran los compuestos de fórmula (I), que se prepararon según uno de los ejemplos descritos anteriormente.

35 Tabla 1

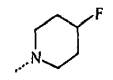
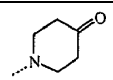
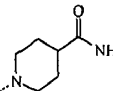
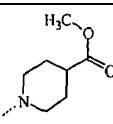
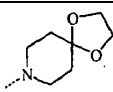
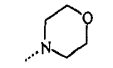
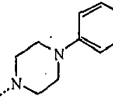
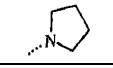
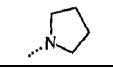
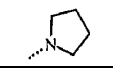

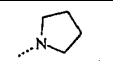
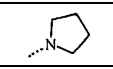
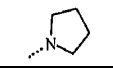
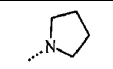

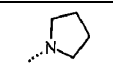

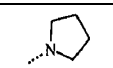

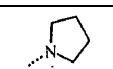
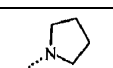
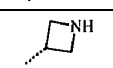
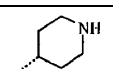
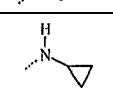
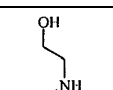
| Nº de comp. | Nº de ej. | --R <sup>2</sup> -- | --Z-- | --Alk <sup>Z</sup> -- | --L | Sal / Descriptor |
|-------------|-----------|---------------------|-------|-----------------------|-----|------------------|
| 1-01        | B5        | --H                 | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 1-02        | B5        | --H                 | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |

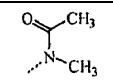
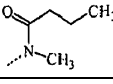
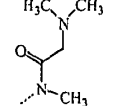
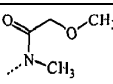
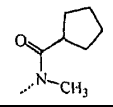
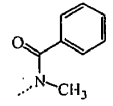
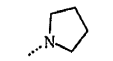
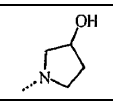
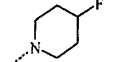
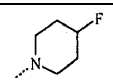
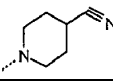
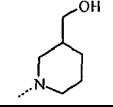
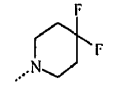
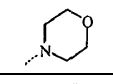
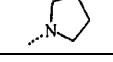
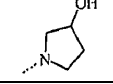
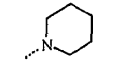
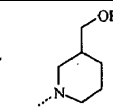
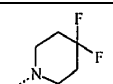
|      |    |                    |        |                                      |  |     |
|------|----|--------------------|--------|--------------------------------------|--|-----|
| 1-03 | B5 | --H                | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-04 | B5 | --H                | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-05 | B5 | --H                | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-06 | B5 | --H                | (cb)   | (cb)                                 |  |     |
| 1-07 | B5 | --H                | (cb)   | (cb)                                 |  |     |
| 1-08 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-09 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-10 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-11 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-12 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  | RS  |
| 1-13 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  |     |
| 1-14 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  |     |
| 1-15 | B5 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   | (cb)                                 |  |     |
| 1-16 | B1 | --H                | (cb)   |                                      |  |     |
| 1-17 | B1 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   |                                      |  | (E) |
| 1-18 | B1 | --OCH <sub>3</sub> | (cb)   |                                      |  | (E) |
| 1-19 | B5 | --H                | --NH-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |     |
| 1-20 | B5 | --H                | --NH-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |     |

ES 2 412 007 T3

|      |    |     |        |  |  |    |
|------|----|-----|--------|--|--|----|
| 1-21 | B5 | --H | --NH-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |    |
| 1-22 | B5 | --H | --NH-- | --(C=O)CH <sub>2</sub> --                            |  |    |
| 1-23 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> --                |  |    |
| 1-24 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-25 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-26 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-27 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-28 | B1 | --H | --O--  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   |  |    |
| 1-29 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-30 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-31 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-32 | B1 | --H | --O--  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   |  |    |
| 1-33 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-34 | B1 | --H | --O--  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   |  |    |
| 1-35 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-36 | B1 | --H | --O--  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   |  | RS |
| 1-37 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |
| 1-38 | B1 | --H | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --                 |  |    |

ES 2 412 007 T3

|      |    |   |       |                                      |  |                                    |
|------|----|---|-------|--------------------------------------|--|------------------------------------|
| 1-39 | B1 | --H   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |                                    |
| 1-40 | B1 | --H   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |                                    |
| 1-41 | B1 | --H   | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |    |                                    |
| 1-42 | B1 | --H   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |                                    |
| 1-43 | B1 | --H   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |                                    |
| 1-44 | B1 | --H   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |                                    |
| 1-45 | B1 | --H   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |                                    |
| 1-46 | B1 | --H   | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- |   |                                    |
| 1-47 | B1 | --H   | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -- |  |                                    |
| 1-48 | B1 | --CH <sub>3</sub>   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-49 | B1 |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-50 | B1 | --CH <sub>2</sub> OH  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-51 | B1 | --CH <sub>2</sub> OH  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | .0,33 HCl .0,66 HCO <sub>2</sub> H |
| 1-52 | B1 | --CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-53 | B1 |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-54 | B1 |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-55 | B1 |  | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |  |                                    |
| 1-56 | B1 | -Cl   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                                    |
| 1-57 | B1 | --OCH <sub>3</sub>  | --O-- | (cb)                                 |  |                                    |
| 1-58 | B1 | --OCH <sub>3</sub>  | --O-- | (cb)                                 |  |                                    |
| 1-59 | B1 | --OCH <sub>3</sub>  | --O-- | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -  |  |                                    |
| 1-60 | B1 | --OCH <sub>3</sub>  | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |  |                                    |

|      |     |                    |       |                                      |  |      |
|------|-----|--------------------|-------|--------------------------------------|--|------|
| 1-61 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |      |
| 1-62 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |    |      |
| 1-63 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |    |      |
| 1-64 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |      |
| 1-65 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |      |
| 1-66 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |    |      |
| 1-67 | B1* | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    | .HCl |
| 1-68 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |   | RS   |
| 1-69 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |      |
| 1-70 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | .HCl |
| 1-71 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |      |
| 1-72 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | RS   |
| 1-73 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |      |
| 1-74 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   |  |      |
| 1-75 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   |  |      |
| 1-76 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   |  | RS   |
| 1-77 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   |  |      |
| 1-78 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   |  | RS   |
| 1-79 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   |  |      |








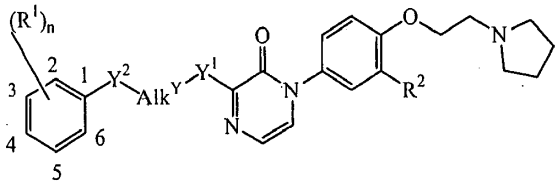


|      |     |                    |       |   |   |  |
|------|-----|--------------------|-------|---|---|--|
| 1-80 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -  |  |  |
| 1-81 | B1  | --OCH <sub>3</sub> | --O-- |  |  |  |
| 1-82 | B 1 | --OCH <sub>3</sub> | --O-- |  |  |  |
| 1-83 | B 1 | --OCH <sub>3</sub> | --O-- |  |  |  |

Tabla 2

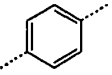
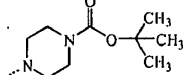

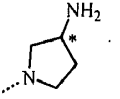

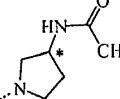
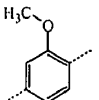
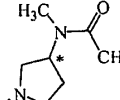

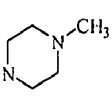

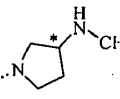
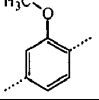
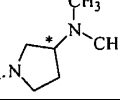

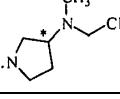

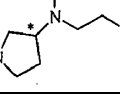
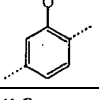
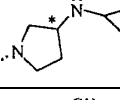
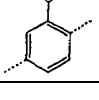
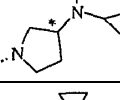
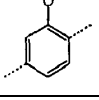
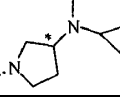
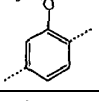
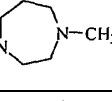
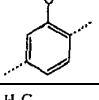
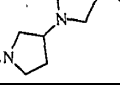
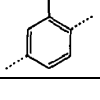
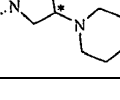
|  |           |                                   |                     |   |   |                    |                  |
|--|-----------|-----------------------------------|---------------------|---|---|--------------------|------------------|
| Nº de comp.  | Nº de ej. | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -- | --Y <sup>2</sup> -- | --Alk <sup>Y</sup> --   | --Y <sup>1</sup> --   | --R <sup>2</sup>   | Sal / Descriptor |
| 2-01   | B8*       | H                                 | (cb)                | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  | (cb)  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-02   | B1        | H                                 | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --H                |                  |
| 2-03   | B1        | H                                 | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --Cl               |                  |
| 2-04   | B1        | H                                 | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-05   | B6        | H                                 | (cb)                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  |  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-06   | B 1       | H                                 | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --O--   | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-07   | B7*       | H                                 | --O--               | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | (cb)  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-08   | B9*       | H                                 | --O--               | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  | (cb)  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-09   | B9        | H                                 | --O--               |  | (cb)  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-10   | B3        | H                                 | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --S--   | --H                |                  |
| 2-11   | B3        | H                                 | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --S--   | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-12   | B6        | H                                 | --O--               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -  | --NH--  | --H                |                  |
| 2-13   | B6        | H                                 | --O--               | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-14   | B3        | H                                 | --O--               | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | --O--   | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-15   | B1        | 4-F                               | (cb)                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | --NH--  | -H                 |                  |
| 2-16   | B1        | 4-F                               | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-17   | B1        | 4-F                               | --O--               | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --H                |                  |
| 2-18   | B6        | 4-F                               | --O--               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-19   | B6        | 2-Br                              | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-20   | B6        | 3-Br                              | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-21   | B6        | 4-Br                              | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-22   | B6        | 2-Cl                              | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-23   | B6        | 3-Cl                              | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-24   | B6        | 4-Cl                              | (cb)                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | --NH--  | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-25   | B3        | 3-Cl                              | (cb)                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | --S--   | --OCH <sub>3</sub> |                  |
| 2-26   | B3        | 4-Cl                              | (cb)                | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  | --S--   | --OCH <sub>3</sub> |                  |

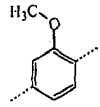


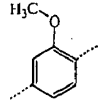


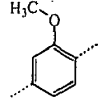

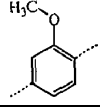
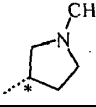
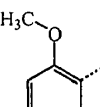

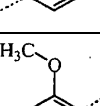
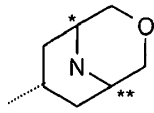
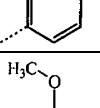

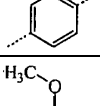

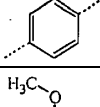

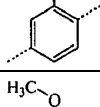

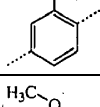

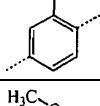

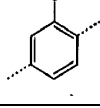

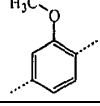

|      |    |                             |       |                                      |        |                    |  |
|------|----|-----------------------------|-------|--------------------------------------|--------|--------------------|--|
| 2-27 | B6 | 2-Cl                        | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --H                |  |
| 2-28 | B6 | 2-Cl                        | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-29 | B6 | 2-Cl                        | --O-- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-30 | B6 | 3-Cl                        | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-31 | B6 | 3-Cl                        | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-32 | B6 | 4-Cl                        | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-33 | B6 | 2-(CH <sub>3</sub> )        | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-34 | B6 | 4-(CF <sub>3</sub> )        | (cb)  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-35 | B6 | 3-(OCH <sub>3</sub> )       | (cb)  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-36 | B6 | 4-(OCH <sub>3</sub> )       | (cb)  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-37 | B6 | 3-(OCH <sub>3</sub> )       | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-38 | B6 | 4-(OCH <sub>3</sub> )       | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-39 | B6 | 2-Cl, 4-Cl                  | (cb)  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-40 | B6 | 2-Cl, 4-Cl                  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-41 | B6 | 2-Cl, 4-Cl                  | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-42 | B6 | 3-Cl, 4-(OCH <sub>3</sub> ) | (cb)  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |
| 2-43 | B6 | 2-F, 4-(CF <sub>3</sub> )   | (cb)  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -   | --NH-- | -OCH <sub>3</sub>  |  |
| 2-44 | B6 | 3-CN                        | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -- | --NH-- | --OCH <sub>3</sub> |  |

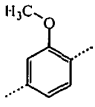
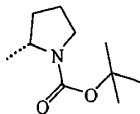
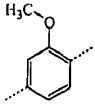
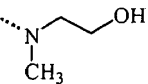
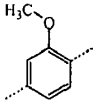
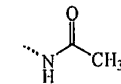
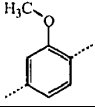
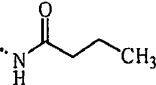
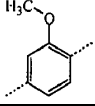
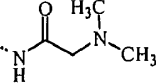
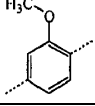
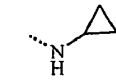
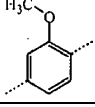
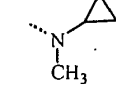
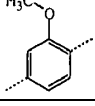
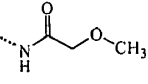
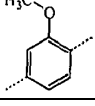
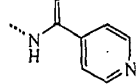
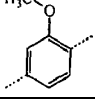
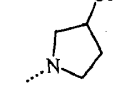
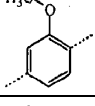
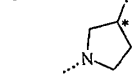
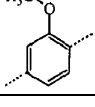
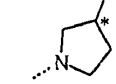
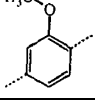
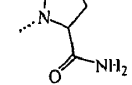
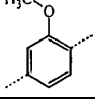
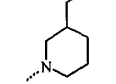
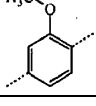
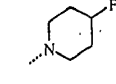
Tabla 3

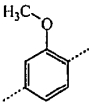
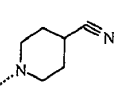
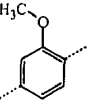
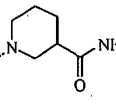
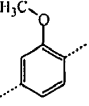
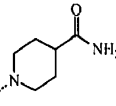
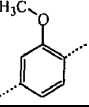
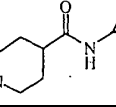
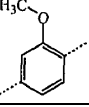
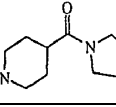
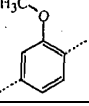
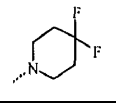
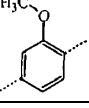
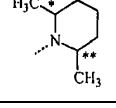
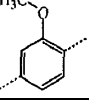
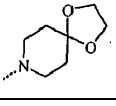
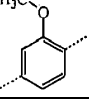
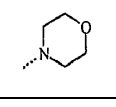
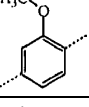
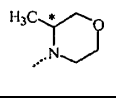
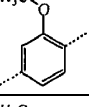
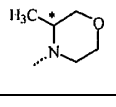
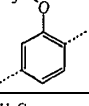
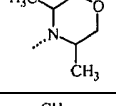
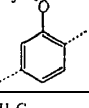
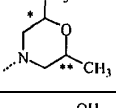
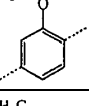
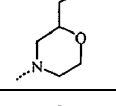
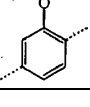
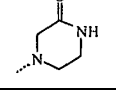
| Nº de comp. | Nº de ej. | --Y <sup>2</sup> -- | --A-- | --Z-- | --Alk <sup>Z</sup> -- | --L | Sal / Descriptor |
|-------------|-----------|---------------------|-------|-------|-----------------------|-----|------------------|
| 3-01        | B5        | (cb)                |       | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 3-02        | B5        | (cb)                |       | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 3-03        | B5        | (cb)                |       | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 3-04        | B5        | (cb)                |       | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 3-05        | B5        | (cb)                |       | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 3-06        | B5        | (cb)                |       | (cb)  | (cb)                  |     |                  |

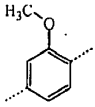

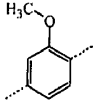

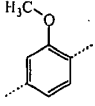

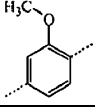

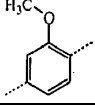

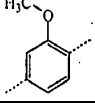

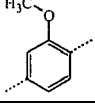

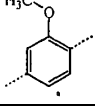
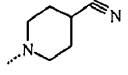
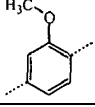

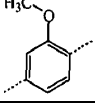


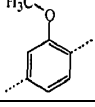


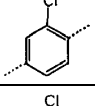

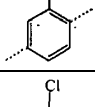

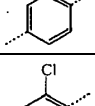
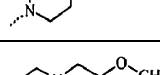
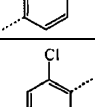
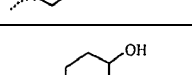




|      |    |      |   |      |      |   |    |
|------|----|------|---|------|------|---|----|
| 3-07 | B5 | (cb) |    | (cb) | (cb) |     |    |
| 3-08 | B5 | (cb) |    | (cb) | (cb) |    | RS |
| 3-09 | B5 | (cb) |    | (cb) | (cb) |    | RS |
| 3-10 | B5 | (cb) |    | (cb) | (cb) |    | RS |
| 3-11 | B5 | (cb) |    | (cb) | (cb) |    |    |
| 3-12 | B5 | (cb) |    | (cb) | (cb) |    | RS |
| 3-13 | B5 | (cb) |   | (cb) | (cb) |   | RS |
| 3-14 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |
| 3-15 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |
| 3-16 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |
| 3-17 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |
| 3-18 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |
| 3-19 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  |    |
| 3-20 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |
| 3-21 | B5 | (cb) |  | (cb) | (cb) |  | RS |

|      |     |      |   |        |   |   |                    |
|------|-----|------|---|--------|---|---|--------------------|
| 3-22 | B1  | (cb) |    | (cb)   |  |    |                    |
| 3-23 | B1  | (cb) |    | (cb)   |  |    |                    |
| 3-24 | B5  | (cb) |    | --NH-- | (cb)  |    | RS                 |
| 3-25 | B5  | (cb) |    | --NH-- | (cb)  |    | RS                 |
| 3-26 | B5  | (cb) |    | --NH-  | (cb)  |    | RS                 |
| 3-27 | B5  | (cb) |    | --NH-- | (cb)  |   | exo * (RS) ** (RS) |
| 3-28 | B5  | (cb) |   | --NH-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  |  |                    |
| 3-29 | B5  | (cb) |  | --NH-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  |  |                    |
| 3-30 | B5  | (cb) |  | --NH-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |  |                    |
| 3-31 | B1  | (cb) |  | --O--  | (cb)  |  | RS                 |
| 3-32 | B1  | (cb) |  | --O--  | (cb)  |  | RS                 |
| 3-33 | B1  | (cb) |  | --O--  | (cb)  |  | RS                 |
| 3-34 | B 1 | (cb) |  | --O--  | --CH <sub>2</sub> --  |  | R                  |
| 3-35 | B1  | (cb) |  | --O--  | -CH <sub>2</sub> -  |  | S                  |

|      |     |      |   |       |                                      |   |    |
|------|-----|------|---|-------|--------------------------------------|---|----|
| 3-36 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> --                 |    | R  |
| 3-37 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |    |
| 3-38 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |    |
| 3-39 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |    |
| 3-40 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |    |
| 3-41 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |    |
| 3-42 | B 1 | (cb) |   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |    |
| 3-43 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |    |
| 3-44 | B 1 | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |    |
| 3-45 | B 1 | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | RS |
| 3-46 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | S  |
| 3-47 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | R  |
| 3-48 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | RS |
| 3-49 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | RS |
| 3-50 | B 1 | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |    |

|      |     |      |   |       |                                      |   |         |
|------|-----|------|---|-------|--------------------------------------|---|---------|
| 3-51 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |         |
| 3-52 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    | RS      |
| 3-53 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |         |
| 3-54 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |         |
| 3-55 | B1  | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |         |
| 3-56 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |    |         |
| 3-57 | B1  | (cb) |   | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |   | * (S)   |
|      |     |      |   |       |                                      |   | ** (R)  |
| 3-58 | B 1 | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |         |
| 3-59 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |         |
| 3-60 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | S       |
| 3-61 | B 1 | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | R       |
| 3-62 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | RS      |
| 3-63 | B 1 | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | * (RS)  |
|      |     |      |   |       |                                      |   | ** (RS) |
| 3-64 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | RS      |
| 3-65 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |         |

|      |     |      |   |       |   |   |    |
|------|-----|------|---|-------|---|---|----|
| 3-66 | B1  | (cb) |    | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |    |    |
| 3-67 | B1  | (cb) |    | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |    |    |
| 3-68 | B1  | (cb) |    | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |    |    |
| 3-69 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |    |    |
| 3-70 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |    | RS |
| 3-71 | B 1 | (cb) |    | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |    | RS |
| 3-72 | B 1 | (cb) |   | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |   |    |
| 3-73 | B1  | (cb) |  | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |  |    |
| 3-74 | B1  | (cb) |  | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --  |  |    |
| 3-75 | B1  | (cb) |  | --O-- |  |  |    |
| 3-76 | B1  | (cb) |  | --O-- |  |  |    |
| 3-77 | B1  | (cb) |  | (cb)  | (cb)  |  |    |
| 3-78 | B1  | (cb) |  | (cb)  | (cb)  |  |    |
| 3-79 | B1  | (cb) |  | (cb)  | (cb)  |  |    |
| 3-80 | B1  | (cb) |  | (cb)  | (cb)  |   |    |
| 3-81 | B1  | (cb) |  | --O-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --  |  |    |

|      |     |       |  |        |                                      |  |                     |
|------|-----|-------|--|--------|--------------------------------------|--|---------------------|
| 3-82 | B1  | (cb)  |  | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                     |
| 3-83 | B1  | (cb)  |  | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                     |
| 3-84 | B1  | --O-- |  | (cb)   | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  | .HCO <sub>2</sub> H |
| 3-85 | B 1 | --O-- |  | (cb)   | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                     |
| 3-86 | B 1 | --O-- |  | (cb)   | --CH <sub>2</sub> --                 |  |                     |
| 3-87 | B1  | (cb)  |  | (cb)   | (cb)                                 |  |                     |
| 3-88 | B4  | --O-- |  | (cb)   | (cb)                                 |  | RS                  |
| 3-89 | B4  | --O-- |  | (cb)   | (cb)                                 |  |                     |
| 3-90 | B4  | --O-- |  | --NH-- | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                     |
| 3-91 | B4  | --O-- |  | --O--  | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |  |                     |
| 3-92 | B1  | (cb)  |  | (cb)   | --CH <sub>2</sub> --                 |  |                     |

Tabla 4: Compuestos de referencia

| Nº de comp. | Nº de ej. | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> -- | --D-- | Sal / Descriptor |
|-------------|-----------|-----------------------------------|-------|------------------|
| 4-01        | B6        | H                                 |       | RS               |
| 4-02        | B6        | H                                 |       |                  |
| 4-03        | B6        | 4-F                               |       | RS               |
| 4-04        | B6        | 4-(CH <sub>3</sub> )              |       | RS               |
| 4-05        | B6        | 3-(CF <sub>3</sub> )              |       | RS               |
| 4-06        | B6        | 2-(OCH <sub>3</sub> )             |       | RS               |



|      |    |                       |  |    |
|------|----|-----------------------|--|----|
| 4-07 | B6 | 3-(OCH <sub>3</sub> ) |  | RS |
| 4-08 | B6 | 3-Cl, 4-Cl            |  | RS |

Tabla 5

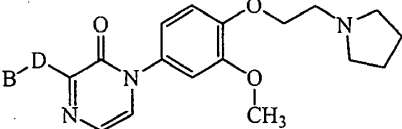
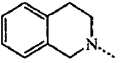
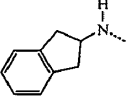
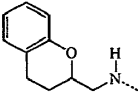
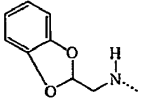
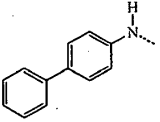
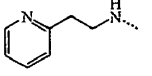
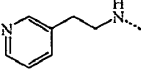
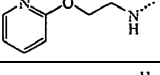
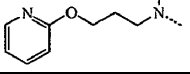
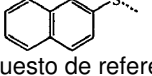
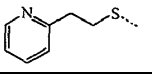
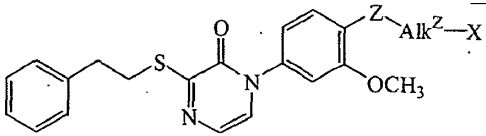
|  |           |  |                  |
|--|-----------|--|------------------|
| Nº de comp.  | Nº de ej. | BD--   | Sal / Descriptor |
| 5-01   | B6        | <br>Compuesto de referencia   |                  |
| 5-02   | B6        |                               |                  |
| 5-03   | B6        | <br>Compuesto de referencia   | RS               |
| 5-04   | B6        | <br>Compuesto de referencia |                  |
| 5-05   | B6        | <br>Compuesto de referencia |                  |
| 5-06   | B6        |                             |                  |
| 5-07   | B6        |                             |                  |
| 5-08   | B6        |                             |                  |
| 5-09   | B6        |                             |                  |
| 5-10   | B6        | <br>Compuesto de referencia |                  |
| 5-11   | B3        |                             |                  |

Tabla 6

|  |  |
|--|--|
|--|--|

| Nº de comp. | Nº de ej. | --Z-- | --Alk <sup>2</sup> -- | --X | Sal / Descriptor |
|-------------|-----------|-------|-----------------------|-----|------------------|
| 6-01        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 6-02        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | S                |
| 6-03        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | R                |
| 6-04        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 6-05        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | S                |
| 6-06        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | R                |
| 6-07        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 6-08        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | RS               |
| 6-09        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     | * (RS)           |
|             |           |       |                       |     | ** (RS)          |
| 6-10        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     |                  |
| 6-11        | B5        | (cb)  | (cb)                  |     |                  |
| 6-12        | B3        | (cb)  |                       |     |                  |
| 6-13        | B3        | (cb)  |                       |     |                  |
| 6-14        | B3        | --O-- | (cb)                  |     | RS               |
| 6-15        | B3        | --O-- | (cb)                  |     | RS               |
| 6-16        | B3        | --O-- | (cb)                  |     | RS               |
| 6-17        | B3        | --O-- | (cb)                  |     | RS               |



|      |    |        |  |  |  |
|------|----|--------|--|--|--|
| 6-18 | B3 | --NH-- |  |  |  |
|------|----|--------|--|--|--|

Tabla 7

| Co. Nr. | Ex. Nr. | --Alk <sup>Z</sup> --                | --X | Sal / Descriptor  |
|---------|---------|--------------------------------------|-----|---|
| 7-01    | B1      | (cb)                                 |     | sal de trifluoroacetato C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> |
| 7-02    | B1      | (cb)                                 |     |   |
| 7-03    | B1      | --CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -- |     |   |



Tabla 8

| Co. Nr. | Ex. Nr. | B-- | --Y <sup>2</sup> -- | --R <sup>2</sup> -- | --Z-- | --Alk <sup>Z</sup> --                | --X | Sal / Descriptor |
|---------|---------|-----|---------------------|---------------------|-------|--------------------------------------|-----|------------------|
| 8-01    | B1      |     | (cb)                | --Cl                | --O-- | (cb)                                 |     | RS               |
| 8-02    | B1      |     | --O--               | --Cl                | --O-- | (cb)                                 |     | RS               |
| 8-03    | B1      |     | (cb)                | --Cl                | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -- |     | RS               |
| 8-04    | B1      |     | --O--               | --Cl                | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -- |     | RS               |
| 8-05    | B1      |     | (cb)                | --Cl                | (cb)  | (cb)                                 |     |                  |
| 8-06    | B1      |     | (cb)                | --OCH <sub>3</sub>  | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -- |     |                  |
| 8-07    | B1      |     | --O--               | --OCH <sub>3</sub>  | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -- |     |                  |
| 8-08    | B5      |     | (cb)                | --OCH <sub>3</sub>  | (cb)  | (cb)                                 |     | RS               |
| 8-09    | B1      |     | (cb)                | --Cl                | --O-- | --(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -- |     |                  |

5

Tabla 9

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

| Co. Nr. | Ex. Nr. | --X   | Sal / Descriptor |
|---------|---------|---|------------------|
| 9-01    | B10     |  |                  |
| 9-02    | B10     |  |                  |

### C. Ejemplo farmacológico

5 Se evaluó la interacción de los compuestos de fórmula (I) con receptores MCH-1 en ensayos de movilización de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) transitoria *in vitro* en el formato de lector de placas de obtención de imágenes fluorimétricas (FLIPR) (Sullivan *et al.* 1999, *Methods Mol Biol* 114:125-133). En general, se incubaba el agonista natural (MCH) con células que expresan el receptor MCH-1, que provoca una movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  transitoria dependiente de la concentración a partir de almacenes internos. Se evalúa la interacción de los compuestos de prueba con el receptor en experimentos de competición. Se añaden diversas concentraciones del compuesto de prueba a la mezcla de incubación que contiene las células que expresan el receptor y una concentración submáxima de MCH. El compuesto de prueba en proporción a su potencia antagonista y su concentración inhibe la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por MCH.

#### Ejemplo C.1: Experimento de unión para MCH-1

15 Cultivo celular y preparación de membranas.

Se hacen crecer células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable el receptor MCH-1 humano en una mezcla 1:1 de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) y medio F12 de Ham que incluye Glutamax™ (Invitrogen), complementado con suero bovino fetal inactivado con calor al 10% y geneticina 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Experimento de movilización de $\text{Ca}^{2+}$ para el receptor MCH-1

25 Veinticuatro horas antes del experimento, se siembran células CHO que expresan el receptor MCH-1 en 20  $\mu\text{l}$  (5.000 células por pocillo) en placas de microtitulación de fondo transparente, de pared negra de 384 pocillos (Costar). El día del experimento, se añaden 20  $\mu\text{l}$  por pocillo de kit de ensayo de calcio que contiene probenecida 10 mM (Molecular Devices). Se cargan las células durante 90 min. a 37°C y  $\text{CO}_2$  al 5% en un incubador de cultivo celular. Tras cargar, se añaden 20  $\mu\text{l}$  de diluciones en serie del compuesto de prueba y se incuban las células adicionalmente durante 20 min. a temperatura ambiente en la oscuridad. Tras 20 min., se añaden 20  $\mu\text{l}$  de una concentración de MCH submáxima y se registran directamente los cambios en el calcio intracelular en un aparato FLIPR III (Molecular Devices).

#### Análisis de datos y resultados

35 Se calcularon los datos a partir de los ensayos en presencia de compuesto como un porcentaje de las respuestas de  $\text{Ca}^{2+}$  totales medidas en ausencia de compuesto de prueba. Se generaron automáticamente curvas de inhibición, representando gráficamente el tanto por ciento de respuestas de  $\text{Ca}^{2+}$  totales frente al valor log de la concentración del compuesto de prueba, y se ajustaron curvas de inhibición sigmoideas usando regresión no lineal. Se derivaron los valores de  $\text{pCl}_{50}$  de los compuestos de prueba a partir de curvas individuales.

40 Todos los compuestos de fórmula (I) produjeron una inhibición de más del 50% ( $\text{pCl}_{50}$ ) a una concentración de prueba que oscilaba entre  $10^{-6}$  M y  $10^{-9}$  M de una manera dependiente de la concentración.

45 Para un número seleccionado de compuestos, que cubren la mayoría de las diversas realizaciones de la fórmula (I), se facilitan los resultados de los estudios *in vitro* en la tabla 10.

Tabla 10. Datos farmacológicos para compuestos según la invención.

| N.º de comp. | $\text{pCl}_{50}$ de MCH-1 |
|--------------|----------------------------|
| 1-69         | 8,3                        |
| 6-02         | 8,0                        |
| 6-05         | 7,9                        |
| 6-03         | 7,9                        |
| 1-70         | 7,9                        |
| 6-17         | 7,8                        |

ES 2 412 007 T3

|      |     |
|------|-----|
| 6-15 | 7,8 |
| 6-06 | 7,8 |
| 2-13 | 7,8 |
| 9-01 | 7,7 |
| 6-13 | 7,7 |
| 6-07 | 7,7 |
| 3-54 | 7,7 |
| 3-50 | 7,7 |
| 2-11 | 7,7 |
| 1-09 | 7,7 |
| 2-16 | 7,6 |
| 6-16 | 7,6 |
| 6-12 | 7,6 |
| 6-04 | 7,6 |
| 3-81 | 7,6 |
| 3-72 | 7,6 |
| 3-55 | 7,6 |
| 3-41 | 7,6 |
| 3-35 | 7,6 |
| 3-34 | 7,6 |
| 2-31 | 7,6 |
| 2-24 | 7,6 |
| 2-03 | 7,5 |
| 2-10 | 7,5 |
| 8-05 | 7,5 |
| 8-03 | 7,5 |
| 7-03 | 7,5 |
| 7-01 | 7,5 |
| 6-09 | 7,5 |
| 6-08 | 7,5 |
| 3-74 | 7,5 |
| 3-57 | 7,5 |
| 3-49 | 7,5 |
| 3-45 | 7,5 |
| 3-42 | 7,5 |
| 3-22 | 7,5 |
| 2-35 | 7,5 |
| 2-20 | 7,5 |
| 1-49 | 7,5 |
| 1-17 | 7,5 |

ES 2 412 007 T3

|      |     |
|------|-----|
| 9-02 | 7,4 |
| 6-01 | 7,4 |
| 3-86 | 7,4 |
| 3-75 | 7,4 |
| 3-73 | 7,4 |
| 3-71 | 7,4 |
| 3-68 | 7,4 |
| 3-62 | 7,4 |
| 3-56 | 7,4 |
| 3-52 | 7,4 |
| 3-51 | 7,4 |
| 3-31 | 7,4 |
| 3-26 | 7,4 |
| 3-23 | 7,4 |
| 3-11 | 7,4 |
| 3-08 | 7,4 |
| 2-21 | 7,4 |
| 2-18 | 7,4 |
| 2-04 | 7,4 |
| 1-79 | 7,4 |
| 1-18 | 7,4 |
| 1-03 | 7,4 |
| 2-23 | 7,3 |
| 2-36 | 7,3 |
| 1-48 | 7,3 |
| 8-01 | 7,3 |
| 3-83 | 7,3 |
| 3-82 | 7,3 |
| 3-78 | 7,3 |
| 3-76 | 7,3 |
| 3-70 | 7,3 |
| 3-59 | 7,3 |
| 3-58 | 7,3 |
| 3-53 | 7,3 |
| 3-46 | 7,3 |
| 3-37 | 7,3 |
| 3-33 | 7,3 |
| 3-16 | 7,3 |
| 3-15 | 7,3 |
| 3-14 | 7,3 |

ES 2 412 007 T3

|      |     |
|------|-----|
| 3-13 | 7,3 |
| 3-02 | 7,3 |
| 2-30 | 7,3 |
| 1-77 | 7,3 |
| 1-73 | 7,3 |
| 1-72 | 7,3 |
| 1-62 | 7,3 |
| 1-67 | 7,2 |
| 6-10 | 7,2 |
| 5-09 | 7,2 |
| 3-79 | 7,2 |
| 3-60 | 7,2 |
| 3-47 | 7,2 |
| 3-39 | 7,2 |
| 3-38 | 7,2 |
| 3-30 | 7,2 |
| 3-29 | 7,2 |
| 3-25 | 7,2 |
| 3-12 | 7,2 |
| 3-09 | 7,2 |
| 3-03 | 7,2 |
| 2-32 | 7,2 |
| 2-29 | 7,2 |
| 2-26 | 7,2 |
| 2-15 | 7,2 |
| 1-83 | 7,2 |
| 1-82 | 7,2 |
| 1-81 | 7,2 |
| 1-80 | 7,2 |
| 1-59 | 7,2 |
| 1-58 | 7,2 |
| 1-57 | 7,2 |
| 3-84 | 7,1 |
| 3-10 | 7,1 |
| 8-09 | 7,1 |
| 5-11 | 7,1 |
| 3-92 | 7,1 |
| 3-80 | 7,1 |
| 3-61 | 7,1 |
| 3-48 | 7,1 |

ES 2 412 007 T3

|      |     |
|------|-----|
| 3-40 | 7,1 |
| 3-32 | 7,1 |
| 3-27 | 7,1 |
| 3-21 | 7,1 |
| 3-17 | 7,1 |
| 2-44 | 7,1 |
| 2-28 | 7,1 |
| 2-07 | 7,1 |
| 2-06 | 7,1 |
| 1-78 | 7,1 |
| 1-74 | 7,1 |
| 1-13 | 7,1 |
| 1-12 | 7,1 |
| 2-22 | 7,0 |
| 1-16 | 7,0 |
| 1-19 | 7,0 |
| 6-14 | 7,0 |
| 5-04 | 7,0 |
| 3-77 | 7,0 |
| 3-64 | 7,0 |
| 3-06 | 7,0 |
| 3-04 | 7,0 |
| 3-01 | 7,0 |
| 2-34 | 7,0 |
| 2-14 | 7,0 |
| 2-12 | 7,0 |
| 1-75 | 7,0 |
| 1-71 | 7,0 |
| 1-65 | 7,0 |
| 1-64 | 7,0 |
| 1-61 | 7,0 |
| 1-53 | 7,0 |
| 1-37 | 7,0 |
| 1-15 | 7,0 |
| 1-11 | 7,0 |
| 1-10 | 7,0 |
| 3-28 | 6,9 |
| 7-02 | 6,9 |
| 6-11 | 6,9 |
| 3-69 | 6,9 |

ES 2 412 007 T3

|      |     |
|------|-----|
| 3-67 | 6,9 |
| 3-66 | 6,9 |
| 3-36 | 6,9 |
| 3-20 | 6,9 |
| 3-19 | 6,9 |
| 2-25 | 6,9 |
| 2-02 | 6,9 |
| 2-01 | 6,9 |
| 1-76 | 6,9 |
| 1-68 | 6,9 |
| 1-51 | 6,9 |
| 1-52 | 6,8 |
| 1-24 | 6,8 |
| 8-02 | 6,8 |
| 5-07 | 6,8 |
| 5-06 | 6,8 |
| 3-65 | 6,8 |
| 3-63 | 6,8 |
| 3-18 | 6,8 |
| 3-05 | 6,8 |
| 2-08 | 6,8 |
| 1-42 | 6,8 |
| 1-20 | 6,7 |
| 8-06 | 6,7 |
| 3-87 | 6,7 |
| 3-44 | 6,7 |
| 3-43 | 6,7 |
| 3-24 | 6,7 |
| 2-40 | 6,7 |
| 2-39 | 6,7 |
| 2-33 | 6,7 |
| 1-63 | 6,7 |
| 1-60 | 6,7 |
| 1-54 | 6,7 |
| 1-43 | 6,7 |
| 1-39 | 6,7 |
| 1-02 | 6,6 |
| 5-08 | 6,6 |
| 5-05 | 6,6 |
| 2-42 | 6,6 |

ES 2 412 007 T3

|      |     |
|------|-----|
| 2-27 | 6,6 |
| 1-66 | 6,6 |
| 1-40 | 6,6 |
| 1-26 | 6,6 |
| 3-90 | 6,5 |
| 8-08 | 6,5 |
| 8-07 | 6,5 |
| 8-04 | 6,5 |
| 6-18 | 6,5 |
| 5-10 | 6,5 |
| 5-02 | 6,5 |
| 4-04 | 6,5 |
| 2-19 | 6,5 |
| 1-36 | 6,5 |
| 1-31 | 6,5 |
| 1-14 | 6,5 |
| 1-08 | 6,4 |
| 3-85 | 6,4 |
| 5-03 | 6,4 |
| 3-89 | 6,4 |
| 2-37 | 6,4 |
| 1-01 | 6,3 |
| 1-44 | 6,3 |
| 1-21 | 6,3 |
| 3-07 | 6,3 |
| 2-05 | 6,3 |
| 1-35 | 6,3 |
| 1-30 | 6,3 |
| 1-28 | 6,3 |
| 4-07 | 6,2 |
| 4-02 | 6,2 |
| 2-41 | 6,2 |
| 1-41 | 6,2 |
| 1-25 | 6,2 |
| 4-08 | 6,1 |
| 3-88 | 6,1 |
| 2-43 | 6,1 |
| 1-45 | 6,1 |
| 1-33 | 6,1 |
| 1-32 | 6,1 |



|      |     |
|------|-----|
| 1-55 | 6,0 |
| 1-47 | 6,0 |
| 1-34 | 6,0 |
| 4-01 | 5,9 |
| 1-23 | 5,9 |
| 1-04 | 5,8 |
| 1-07 | 5,8 |
| 1-38 | 5,8 |
| 1-29 | 5,8 |
| 1-22 | 5,7 |
| 2-17 | 5,7 |
| 4-05 | 5,7 |
| 4-03 | 5,7 |
| 2-38 | 5,7 |
| 1-06 | 5,7 |
| 1-46 | 5,5 |
| 3-91 | 5,4 |
| 4-06 | 5,2 |
| 1-56 | 5,1 |
| 5-01 | 5,1 |
| 1-27 | < 5 |
| 1-05 | < 5 |

#### D. Ejemplos de composición

5 “Principio activo” (p.a.) tal como se usa a lo largo de todos estos ejemplos se refiere a un compuesto final de fórmula (i), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, la forma de N-óxido del mismo, una sal de amonio cuaternario del mismo y profármacos del mismo.

##### Ejemplo D.1: gotas orales

10 Se disuelven 500 gramos del p.a. en 0,5 l de ácido 2-hidroxiopropanoico y 1,5 l del polietilenglicol a 60~80°C. Tras enfriar hasta 30~40°C, se añaden 35 l de polietilenglicol y se agita bien la mezcla. Entonces se añade una disolución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y mientras se agita se añaden 2,5 l de aroma de cacao y polietilenglicol c.s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una disolución de gotas orales que comprende 15 10 mg/ml de p.a. Se llenan recipientes adecuados con la disolución resultante.

##### Ejemplo D.2: Disolución oral

20 Se disuelven 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada en ebullición. En 3 l de esta disolución, se disuelven en primer lugar 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y después de eso 20 gramos del p.a. Se combina esta última disolución con la parte restante de la primera disolución y se añaden a la misma 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de disolución al 70% de sorbitol. Se disuelven 40 gramos de sacarina sódica en 0,5 l de agua y 2 ml de esencia frambuesa y 2 ml de de esencia de grosella. Se combina esta última disolución con la primera, se añade agua c.s. hasta un volumen de 20 l 25 proporcionando una disolución oral que comprende 5 mg del principio activo por cucharadita (5 ml). Se llenan recipientes adecuados con la disolución resultante.

##### Ejemplo D.3: Comprimidos recubiertos con película

30 Preparación de núcleo de comprimidos

Se mezcla bien una mezcla de 100 gramos del p.a., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón y después de eso se humidifica con una disolución de 5 gramos dodecilsulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamiza la mezcla de polvo húmedo, se seca y se tamiza de nuevo.  
 5 Posteriormente, se añaden 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien la totalidad y se comprime para dar comprimidos, dando 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

#### Recubrimiento

10 A una disolución de 10 gramos de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le añade una disolución de 5 gramos de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Posteriormente, se añaden 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 gramos de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade esta última disolución a la primera y posteriormente se añaden 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneiza la totalidad. Se recubren los núcleos de comprimidos con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.  
 15

#### Ejemplo D.4: Disolución inyectable

20 Se disuelven 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0,5 l de agua en ebullición para inyección. Tras enfriar hasta aproximadamente 50°C, se añaden mientras se agita 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del p.a. Se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y se complementa con agua para inyección c.s. hasta 1 l, dando una disolución que comprende 4 mg/ml del p.a. Se esteriliza la disolución mediante filtración y se llenan recipientes estériles con la misma.  
 25

#### E. Datos fisicoquímicos

##### Parte general A

30 Se suministró el gradiente de HPLC mediante un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba y un detector de haz de diodos (DAD) con automuestreador Gilson 215. Se desvió el flujo desde la columna hasta un detector de EM. La ionización es o bien es o bien electrospray o bien APCI, dependiendo del tipo de compuesto. Las condiciones de electrospray típicas usan un voltaje de aguja capilar de 3,5 kV y un voltaje de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de la fuente a una temperatura entre 120-150°C (se determinó la temperatura exacta en una base compuesto a compuesto). Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga de corona de 17 µA y un voltaje de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de la fuente a una temperatura entre 140-160°C (se determinó la temperatura exacta en una base compuesto a compuesto). La temperatura de desolvatación era de 350°C. Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000, por ejemplo en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador.  
 35  
 40

##### Parte general B

45 Se suministró el gradiente de HPLC mediante una bomba Waters 1512 con un detector de haz de diodos (DAD) Waters con automuestreador Gilson 215. Se desvió el flujo desde la columna hasta un detector de EM. La ionización es o bien electrospray o bien APCI, dependiendo del tipo de compuesto. Las condiciones de electrospray típicas usan un voltaje de aguja capilar de 3,5 kV y un voltaje de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de la fuente a una temperatura entre 120-150°C (se determinó la temperatura exacta en una base compuesto a compuesto). Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga de corona de 17 µA y un voltaje de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de la fuente a una temperatura entre 140-160°C (se determinó la temperatura exacta en una base compuesto a compuesto). La temperatura de desolvatación era de 350°C. Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000, por ejemplo en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador.  
 50

##### Parte general C

55 Se suministró el gradiente de HPLC mediante un aparato HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (fijado a 40°C) y un detector de haz de diodos (DAD). Se desvió el flujo desde la columna hasta un detector de EM. El detector de EM estaba configurado con una fuente de ionización por electrospray. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se realizó la adquisición de datos con el software MassLynx-Openlynx.  
 60

#### E.1 CLEM - Procedimiento 1

65 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Phenomenex Luna 5µ C18 (2) (4,6 x 100 mm; más cartucho de guardia) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases

móviles (fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 minutos y se mantuvo durante 2 minutos. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2 µl y 7 µl, incluidos.

5

#### E.2 CLEM - Procedimiento 2

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Waters Xterra MS 5µ C18 (4,6 x 100 mm; más cartucho de guardia) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con amoniaco 7 mM; fase móvil B: acetonitrilo con amoniaco 7 mM) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 minutos y se mantuvo durante 2 minutos. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2 µl y 7 µl, incluidos.

10

#### E.3 CLEM - Procedimiento 3

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Las condiciones de gradiente usadas son: del 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), el 10% de B (acetonitrilo), el 10% de C (metanol) al 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, al 100% de B a los 7 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 5 µl. Se adquirieron los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF ("time of flight")) en modo de ionización positiva explorando desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje de cono era de 20 V. Leucina-encefalina era la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

20

25

#### E.4 CLEM - Procedimiento 4

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 m/min. Las condiciones de gradiente usadas son: del 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), el 10% de B (acetonitrilo), el 10% de C (metanol) al 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, al 100% de B a los 7 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 5 µl. Se adquirieron los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) explorando desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y de 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje de cono era de 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Leucina-encefalina era la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

30

35

#### E.5 CLEM - Procedimiento 5

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Las condiciones de gradiente usadas son: del 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), el 10% de B (acetonitrilo), el 10% de C (metanol) al 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, al 100% de B a los 7 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 5 µl. Se adquirieron los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) sólo en modo de ionización positiva explorando desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 2,5 kV y el voltaje de cono era de 20 V. Leucina-encefalina era la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

45

50

#### E.6 CLEM - Procedimiento 6

Además del procedimiento general C: Igual que el procedimiento 3, pero usando 10 µl de volumen de inyección.

55

#### E.7 CLEM - Procedimiento 7

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en un cartucho XDB-C18 (3,5 µm, 4,6 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente usadas son: del 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), el 10% de B (acetonitrilo), el 10% de C (metanol) al 50% de B y el 50% de C en 6,0 minutos, al 100% de B a los 6,5 minutos, se mantuvo hasta 7,0 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 5 µl. Se adquirieron los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) explorando desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y de 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje de cono era de 20 V para los modos

60

65

de ionización tanto positiva como negativa. Leucina-encefalina era la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

#### E.8 CLEM - Procedimiento 8

5 Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Las condiciones de gradiente usadas son: del 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), el 10% de B (acetonitrilo), el 10% de C (metanol) al 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, al 100% de B a los 7 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 5  $\mu\text{l}$ . Se adquirieron los espectros de masas de baja resolución (detector ZQ; cuadrupolo) explorando desde 100 hasta 1000 en 1,0 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3 kV. El voltaje de cono era de 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

#### E.9 CLEM - Procedimiento 9

Además del procedimiento general C: Igual que el procedimiento 8, pero usando 10  $\mu\text{l}$  de volumen de inyección.

#### E.10 CLEM - Procedimiento 10

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa es una columna Waters Xterra MS 5 $\mu$  C18 (4,6 x 100 mm; más cartucho de guardia) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con amoníaco 7 mM; fase móvil B: acetonitrilo con amoníaco 7 mM) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 minutos y se mantuvo durante 5,5 minutos. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2  $\mu\text{l}$  y 7  $\mu\text{l}$ , incluidos.

#### E.11 CLEM - Procedimiento 11

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Waters Xterra MS 5 $\mu$  C18 (4,6 x 100 mm; más cartucho de guardia) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con amoníaco 7 mM; fase móvil B: acetonitrilo con amoníaco 7 mM) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 minutos y se mantuvo durante 4 minutos. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2  $\mu\text{l}$  y 7  $\mu\text{l}$ , incluidos.

#### E.12 –puntos de fusión - Procedimiento 12

40 Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima era de 400°C.

#### E.13 puntos de fusión - Procedimiento 13

45 Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 3 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima era de 300°C. Se leyó el punto de fusión a partir de una pantalla digital.

50 Tabla 11: Datos analíticos para los compuestos según la invención.

| N.º de comp. | Tr   | (MH) <sup>+</sup> | Procedimiento de CLEM | Datos fisicoquímicos |
|--------------|------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| 1-01         | 2,16 | 406               | 1                     |                      |
| 1-02         | 3,83 | 448               | 2                     |                      |
| 1-03         | 3,44 | 476               | 1                     |                      |
| 1-04         | 4,24 | 506               | 1                     |                      |
| 1-05         | 3,32 | 484               | 1                     |                      |
| 1-06         | 2,1  | 392               | 1                     |                      |
| 1-07         | 3,64 | 434               | 2                     |                      |
| 1-08         | 3,98 | 423               | 3                     |                      |

ES 2 412 007 T3

|      |      |     |   |                                  |
|------|------|-----|---|----------------------------------|
| 1-09 | 2,15 | 436 | 1 |                                  |
| 1-10 | 4,04 | 450 | 8 |                                  |
| 1-11 | 3,48 | 506 | 1 |                                  |
| 1-12 | 3,41 | 504 | 1 |                                  |
| 1-13 | 3,35 | 436 | 8 |                                  |
| 1-14 | 3,94 | 478 | 8 |                                  |
| 1-15 | 4,44 | 506 | 8 |                                  |
| 1-16 | 4,30 | 417 | 2 |                                  |
| 1-17 | 3,89 | 447 | 8 | (E)                              |
| 1-18 | 4,56 | 463 | 8 | (E)                              |
| 1-19 | 2,11 | 394 | 1 |                                  |
| 1-20 | 2,18 | 420 | 2 |                                  |
| 1-21 | 2,15 | 408 | 1 |                                  |
| 1-22 | 2,13 | 408 | 1 |                                  |
| 1-23 | 2,1  | 381 | 1 |                                  |
| 1-24 | 2,33 | 423 | 1 |                                  |
| 1-25 | 2,35 | 463 | 1 |                                  |
| 1-26 | 3,07 | 425 | 2 | p.f.: 103,6°C (procedimiento 12) |
| 1-27 | 1,97 | 452 | 1 |                                  |
| 1-28 | 2,3  | 451 | 1 |                                  |
| 1-29 | 2,25 | 439 | 1 |                                  |
| 1-30 | 3,07 | 423 | 2 | p.f.: 105,9°C (procedimiento 12) |
| 1-31 | 3,42 | 451 | 1 |                                  |
| 1-32 | 2,51 | 485 | 1 |                                  |
| 1-33 | 2,42 | 501 | 1 |                                  |
| 1-34 | 2,25 | 486 | 1 |                                  |
| 1-35 | 3,75 | 421 | 7 |                                  |
| 1-36 | 2,13 | 437 | 1 |                                  |
| 1-37 | 2,90 | 449 | 1 |                                  |
| 1-38 | 3,92 | 435 | 2 |                                  |
| 1-39 | 2,24 | 453 | 1 |                                  |
| 1-40 | 3,20 | 449 | 2 |                                  |
| 1-41 | 2,18 | 478 | 1 |                                  |
| 1-42 | 2,31 | 493 | 1 |                                  |
| 1-43 | 3,38 | 493 | 2 |                                  |
| 1-44 | 2,17 | 437 | 1 | p.f.: 138,1°C (procedimiento 12) |
| 1-45 | 2,53 | 512 | 1 |                                  |
| 1-46 | 2,3  | 435 | 1 |                                  |
| 1-47 | 2,97 | 449 | 1 |                                  |
| 1-48 | 3,77 | 435 | 3 |                                  |

ES 2 412 007 T3

|      |      |     |    |                                  |
|------|------|-----|----|----------------------------------|
| 1-49 | 2,49 | 461 | 1  |                                  |
| 1-50 | 3,14 | 451 | 9  |                                  |
| 1-51 | 3,14 | 451 | 9  |                                  |
| 1-52 | 3,54 | 465 | 3  |                                  |
| 1-53 | 3,47 | 463 | 3  |                                  |
| 1-54 | 3,47 | 479 | 3  |                                  |
| 1-55 | 2,79 | 464 | 6  |                                  |
| 1-56 | 3,98 | 455 | 3  |                                  |
| 1-57 | 2,86 | 409 | 3  |                                  |
| 1-58 | 3,16 | 437 | 6  |                                  |
| 1-59 | 2,21 | 437 | 1  |                                  |
| 1-60 | 2,13 | 441 | 1  |                                  |
| 1-61 | 3,05 | 453 | 2  |                                  |
| 1-62 | 3,31 | 481 | 1  |                                  |
| 1-63 | 2,24 | 496 | 1  |                                  |
| 1-64 | 2,90 | 483 | 1  |                                  |
| 1-65 | 3,59 | 507 | 1  |                                  |
| 1-66 | 3,43 | 515 | 1  |                                  |
| 1-67 | 3,32 | 451 | 3  | p.f.: 198,7°C (procedimiento 12) |
| 1-68 | 3,10 | 467 | 2  |                                  |
| 1-69 | 2,25 | 483 | 1  |                                  |
| 1-70 | 4,29 | 483 | 3  | p.f.: 234,9°C (procedimiento 13) |
| 1-71 | 2,26 | 490 | 1  |                                  |
| 1-72 | 3,31 | 495 | 2  |                                  |
| 1-73 | 2,42 | 501 | 1  |                                  |
| 1-74 | 3,12 | 467 | 10 |                                  |
| 1-75 | 7,98 | 465 | 10 |                                  |
| 1-76 | 2,28 | 481 | 1  |                                  |
| 1-77 | 2,35 | 479 | 1  |                                  |
| 1-78 | 3,72 | 509 | 2  |                                  |
| 1-79 | 2,44 | 515 | 1  |                                  |
| 1-80 | 3,23 | 481 | 2  |                                  |
| 1-81 | 3,81 | 439 | 2  |                                  |
| 1-82 | 2,36 | 465 | 1  |                                  |
| 1-83 | 2,31 | 439 | 1  |                                  |
| 2-01 | 3,47 | 434 | 3  |                                  |
| 2-02 | 3,27 | 405 | 3  |                                  |
| 2-03 | 4,07 | 439 | 3  | p.f.: 120,2°C (procedimiento 12) |
| 2-04 | 3,51 | 435 | 8  | p.f.: 101,1°C (procedimiento 12) |
| 2-05 | 3,63 | 449 | 3  |                                  |

ES 2 412 007 T3

|      |      |     |   |                                 |
|------|------|-----|---|---------------------------------|
| 2-06 | 3,44 | 436 | 3 |                                 |
| 2-07 | 3,02 | 436 | 3 |                                 |
| 2-08 | 3,28 | 450 | 3 |                                 |
| 2-09 | 3,06 | 446 | 6 |                                 |
| 2-10 | 4,02 | 422 | 3 |                                 |
| 2-11 | 3,96 | 452 | 3 | p.f.: 79,4°C (procedimiento 12) |
| 2-12 | 3,44 | 435 | 3 |                                 |
| 2-13 | 3,46 | 465 | 3 |                                 |
| 2-14 | 3,22 | 452 | 3 |                                 |
| 2-15 | 3,43 | 423 | 3 |                                 |
| 2-16 | 3,33 | 453 | 3 |                                 |
| 2-17 | 2,29 | 439 | 1 |                                 |
| 2-18 | 3,55 | 483 | 3 |                                 |
| 2-19 | 3,85 | 513 | 3 |                                 |
| 2-20 | 4,14 | 513 | 8 |                                 |
| 2-21 | 4,26 | 513 | 8 |                                 |
| 2-22 | 3,82 | 469 | 3 |                                 |
| 2-23 | 3,83 | 469 | 3 |                                 |
| 2-24 | 3,88 | 469 | 3 |                                 |
| 2-25 | 4,62 | 486 | 3 |                                 |
| 2-26 | 4,68 | 486 | 3 |                                 |
| 2-27 | 2,31 | 455 | 1 |                                 |
| 2-28 | 2,34 | 485 | 1 |                                 |
| 2-29 | 3,83 | 499 | 3 |                                 |
| 2-30 | 2,42 | 485 | 1 |                                 |
| 2-31 | 4,11 | 499 | 6 |                                 |
| 2-32 | 4,04 | 499 | 6 |                                 |
| 2-33 | 2,36 | 465 | 1 |                                 |
| 2-34 | 4,04 | 503 | 3 |                                 |
| 2-35 | 3,22 | 465 | 6 |                                 |
| 2-36 | 3,21 | 465 | 3 |                                 |
| 2-37 | 3,47 | 495 | 3 |                                 |
| 2-38 | 3,34 | 495 | 3 |                                 |
| 2-39 | 4,43 | 503 | 3 |                                 |
| 2-40 | 2,52 | 519 | 1 |                                 |
| 2-41 | 4,47 | 533 | 3 |                                 |
| 2-42 | 3,64 | 499 | 3 |                                 |
| 2-43 | 4,23 | 521 | 3 |                                 |
| 2-44 | 3,29 | 490 | 3 |                                 |
| 3-01 | 3,26 | 468 | 1 |                                 |

ES 2 412 007 T3

|      |      |     |   |                                  |
|------|------|-----|---|----------------------------------|
| 3-02 | 2,12 | 390 | 1 |                                  |
| 3-03 | 3,28 | 432 | 1 |                                  |
| 3-04 | 3,32 | 460 | 1 |                                  |
| 3-05 | 4,20 | 490 | 1 |                                  |
| 3-06 | 2,07 | 376 | 1 |                                  |
| 3-07 | 3,99 | 476 | 1 |                                  |
| 3-09 | 4,13 | 448 | 8 |                                  |
| 3-10 | 4,32 | 462 | 3 |                                  |
| 3-11 | 3,71 | 420 | 3 |                                  |
| 3-12 | 3,42 | 420 | 8 |                                  |
| 3-13 | 4,09 | 434 | 8 |                                  |
| 3-14 | 4,04 | 448 | 3 |                                  |
| 3-15 | 4,64 | 462 | 8 |                                  |
| 3-16 | 4,71 | 446 | 8 |                                  |
| 3-17 | 5,35 | 460 | 8 |                                  |
| 3-18 | 5,90 | 486 | 8 |                                  |
| 3-19 | 3,41 | 434 | 3 |                                  |
| 3-20 | 3,75 | 476 | 3 |                                  |
| 3-21 | 4,52 | 476 | 3 | p.f.: > 300°C (procedimiento 13) |
| 3-22 | 3,70 | 431 | 3 |                                  |
| 3-23 | 4,55 | 447 | 3 |                                  |
| 3-24 | 3,15 | 406 | 3 |                                  |
| 3-25 | 3,57 | 420 | 3 |                                  |
| 3-26 | 4,09 | 448 | 8 |                                  |
| 3-27 | 3,78 | 462 | 3 |                                  |
| 3-29 | 4,49 | 450 | 8 |                                  |
| 3-30 | 4,47 | 464 | 3 | p.f.: > 300°C (procedimiento 13) |
| 3-31 | 3,07 | 407 | 3 | p.f.: 151,6°C (procedimiento 13) |
| 3-32 | 3,42 | 421 | 3 |                                  |
| 3-33 | 4,66 | 447 | 3 |                                  |
| 3-34 | 2,08 | 421 | 1 |                                  |
| 3-35 | 2,14 | 435 | 1 |                                  |
| 3-36 | 4,10 | 521 | 1 |                                  |
| 3-37 | 3,35 | 439 | 6 |                                  |
| 3-38 | 3,55 | 423 | 3 |                                  |
| 3-39 | 4,08 | 451 | 3 |                                  |
| 3-40 | 3,74 | 466 | 3 |                                  |
| 3-41 | 3,97 | 421 | 3 |                                  |
| 3-42 | 4,62 | 435 | 3 |                                  |
| 3-43 | 3,75 | 453 | 3 |                                  |



ES 2 412 007 T3

|      |      |     |    |                                  |
|------|------|-----|----|----------------------------------|
| 3-44 | 3,79 | 486 | 3  |                                  |
| 3-45 | 3,09 | 451 | 2  |                                  |
| 3-46 | 2,17 | 453 | 1  |                                  |
| 3-47 | 2,18 | 453 | 1  |                                  |
| 3-48 | 4,20 | 478 | 3  |                                  |
| 3-49 | 3,25 | 479 | 2  |                                  |
| 3-50 | 4,34 | 467 | 3  |                                  |
| 3-51 | 2,92 | 474 | 1  |                                  |
| 3-52 | 3,69 | 492 | 6  |                                  |
| 3-53 | 3,39 | 492 | 6  |                                  |
| 3-54 | 3,79 | 532 | 6  |                                  |
| 3-55 | 4,12 | 546 | 3  |                                  |
| 3-56 | 2,42 | 485 | 1  |                                  |
| 3-57 | 2,40 | 477 | 1  |                                  |
| 3-58 | 4,22 | 507 | 6  |                                  |
| 3-59 | 2,24 | 451 | 1  |                                  |
| 3-60 | 2,18 | 465 | 1  |                                  |
| 3-61 | 2,26 | 465 | 1  |                                  |
| 3-62 | 2,20 | 479 | 1  |                                  |
| 3-63 | 2,33 | 479 | 1  |                                  |
| 3-64 | 2,91 | 481 | 2  |                                  |
| 3-65 | 2,26 | 464 | 1  |                                  |
| 3-66 | 3,74 | 437 | 3  |                                  |
| 3-67 | 4,26 | 465 | 3  |                                  |
| 3-68 | 2,30 | 449 | 1  |                                  |
| 3-69 | 4,13 | 463 | 3  |                                  |
| 3-70 | 2,29 | 465 | 1  |                                  |
| 3-71 | 2,31 | 493 | 1  |                                  |
| 3-72 | 2,36 | 481 | 1  |                                  |
| 3-73 | 2,31 | 488 | 1  |                                  |
| 3-74 | 2,40 | 499 | 1  |                                  |
| 3-75 | 9,32 | 449 | 11 |                                  |
| 3-76 | 2,24 | 465 | 1  |                                  |
| 3-77 | 3,62 | 410 | 3  |                                  |
| 3-78 | 4,69 | 424 | 3  |                                  |
| 3-79 | 4,32 | 454 | 3  |                                  |
| 3-80 | 4,96 | 468 | 3  |                                  |
| 3-81 | 4,08 | 469 | 3  | p.f.: 151,2°C (procedimiento 13) |
| 3-82 | 4,18 | 468 | 3  |                                  |
| 3-83 | 4,37 | 496 | 3  | p.f.: 121,8°C (procedimiento 13) |

ES 2 412 007 T3

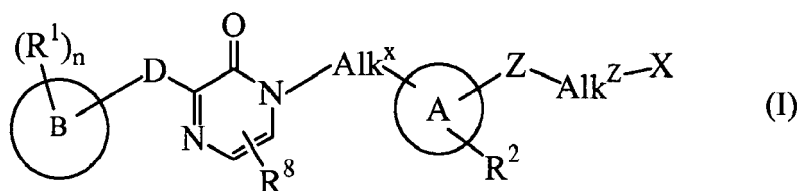
|      |      |     |   |                                  |
|------|------|-----|---|----------------------------------|
| 3-84 | 3,48 | 420 | 6 |                                  |
| 3-85 | 3,58 | 445 | 3 |                                  |
| 3-86 | 3,59 | 442 | 3 |                                  |
| 3-87 | 5,59 | 426 | 8 |                                  |
| 3-88 | 3,57 | 449 | 6 |                                  |
| 3-90 | 2,60 | 421 | 3 |                                  |
| 3-91 | 2,93 | 422 | 4 |                                  |
| 3-92 | 4,80 | 445 | 3 |                                  |
| 4-01 | 4,35 | 475 | 3 |                                  |
| 4-02 | 3,95 | 491 | 3 |                                  |
| 4-03 | 4,33 | 493 | 3 |                                  |
| 4-04 | 4,16 | 475 | 3 |                                  |
| 4-05 | 4,36 | 529 | 3 |                                  |
| 4-06 | 3,86 | 491 | 3 |                                  |
| 4-07 | 3,68 | 491 | 3 |                                  |
| 4-08 | 4,67 | 529 | 3 |                                  |
| 5-01 | 3,68 | 447 | 3 |                                  |
| 5-02 | 3,49 | 447 | 6 |                                  |
| 5-03 | 3,68 | 477 | 5 |                                  |
| 5-04 | 3,21 | 465 | 6 |                                  |
| 5-05 | 4,89 | 483 | 3 |                                  |
| 5-06 | 3,33 | 436 | 2 |                                  |
| 5-07 | 3,32 | 436 | 2 |                                  |
| 5-08 | 2,03 | 452 | 1 |                                  |
| 5-09 | 2,01 | 466 | 1 |                                  |
| 5-10 | 4,29 | 474 | 3 |                                  |
| 5-11 | 1,62 | 453 | 1 |                                  |
| 6-01 | 4,73 | 424 | 3 |                                  |
| 6-02 | 4,19 | 437 | 3 |                                  |
| 6-03 | 4,15 | 437 | 3 |                                  |
| 6-04 | 4,14 | 437 | 3 | p.f.: 113,2°C (procedimiento 13) |
| 6-05 | 4,77 | 451 | 3 |                                  |
| 6-06 | 4,79 | 451 | 3 |                                  |
| 6-07 | 4,75 | 451 | 3 | p.f.: 126,5°C (procedimiento 13) |
| 6-08 | 4,93 | 479 | 3 | p.f.: 105,5°C (procedimiento 13) |
| 6-09 | 5,22 | 519 | 3 |                                  |
| 6-10 | 4,94 | 424 | 8 |                                  |
| 6-11 | 4,62 | 438 | 3 |                                  |
| 6-12 | 4,54 | 448 | 8 |                                  |
| 6-13 | 5,05 | 464 | 3 |                                  |

ES 2 412 007 T3

|      |      |     |    |                                  |
|------|------|-----|----|----------------------------------|
| 6-14 | 3,88 | 424 | 3  |                                  |
| 6-15 | 4,16 | 438 | 3  |                                  |
| 6-16 | 4,43 | 466 | 8  |                                  |
| 6-17 | 4,74 | 466 | 8  |                                  |
| 6-18 | 5,16 | 465 | 3  | p.f.: > 300°C (procedimiento 13) |
| 7-01 | 3,35 | 451 | 3  |                                  |
| 7-02 | 5,46 | 551 | 3  |                                  |
| 7-03 | 2,86 | 467 | 1  |                                  |
| 8-01 | 3,74 | 429 | 3  |                                  |
| 8-02 | 3,54 | 445 | 3  |                                  |
| 8-03 | 4,02 | 473 | 3  |                                  |
| 8-04 | 3,92 | 489 | 3  |                                  |
| 8-05 | 4,75 | 442 | 3  |                                  |
| 8-06 | 3,26 | 471 | 2  |                                  |
| 8-07 | 3,17 | 487 | 2  |                                  |
| 8-08 | 9,22 | 421 | 10 |                                  |
| 8-09 | 3,24 | 472 | 2  |                                  |
| 9-01 | 3,22 | 403 | 3  | p.f.: 177°C (procedimiento 13)   |
| 9-02 | 4,30 | 419 | 3  |                                  |

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula general (I)



5

en la que:

10 A es fenilo o un radical heterocíclico seleccionado del grupo de indolinilo, indazolilo, quinolinilo, furanilo, tiofenilo, cromenilo y piridinilo;

15 B es un radical seleccionado del grupo de fenilo; bifenilo; naftilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; un radical heterocíclico seleccionado del grupo de azetidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, homopiperidiilo, diazepilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, indolilo e isoindolilo; y un radical compuesto por un radical benzo condensado con un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo de N, O y S;

20 D es un radical de fórmula  $Y^2-Alk^Y-Y^1$ ; siempre que la estructura principal de D tenga al menos 3 átomos de longitud;

Z,  $Y^1$ ,  $Y^2$  se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace covalente; -O-; -NR<sup>7</sup>-; -S-; -SO-; y -SO<sub>2</sub>; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

25 Alk<sup>X</sup>, Alk<sup>Y</sup>, Alk<sup>Z</sup> son cada uno, independientemente entre sí, un enlace covalente o un radical hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de hidrógeno en cada resto Alk<sup>Y</sup> y Alk<sup>Z</sup> puede reemplazarse opcionalmente por un radical seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo y formilo;

30 R<sup>1</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno; halo; ciano; hidroxilo; amino; oxo; nitro; tio; formilo; alquilo; alquiloxilo; alquilcarbonilo; y mono o di(alquil)amino;

n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

35 R<sup>2</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno; halo; ciano; hidroxilo; amino; oxo; formilo; alquilo; alquiloxilo; alquiloxialquilo; mono y di(alquil)amino; mono y di(alquil)aminoalquilo; alquilcarbonilo; alquiloxicarbonilo; aminocarbonilo; mono y di(alquil)aminocarbonilo; Het<sup>1</sup>; y Het<sup>1</sup>carbonilo;

X es un radical seleccionado del grupo de NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y Pir<sup>2</sup>;

40 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> cada uno independientemente entre sí, se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo; alquilcarbonilo; NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y (C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo, arilo y alquilarilo; arilo; ariloxilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y (C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo, arilo y alquilarilo; arilo; alquiloxilo; alquiloxicarbonilo; alquilsulfonilo; ariloxilo y Het<sup>2</sup>;

45 R<sup>8</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, alquilo, alquiloxilo, alquilcarbonilo, mono o dialquilamino, nitro, tio, arilo, heteroarilo y formilo;

50 Pir<sup>2</sup> es un radical seleccionado del grupo de azetidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, homopiperidiilo, diazepilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, indolilo e isoindolilo; en el que cada radical Pir está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, halo, hidroxilo, oxo, amino, aminocarbonilo, alquilo, alquiloxilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, fenilo; y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo y alquilsulfonilo;

55

Het<sup>1</sup> es pirrolidinilo;

Het<sup>2</sup> es piridinilo;

60 arilo es naftalenilo o fenilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno

independientemente entre sí, seleccionado del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, alquiloxialquilamino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo y alquioxilo; y

5 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado, cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado, cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonato saturado, lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; cada radical puede estar sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio y formilo.

10

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque A es fenilo.

15

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque B se selecciona del grupo de fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, cromanilo y benzodioxolilo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque  $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace covalente; -O-; -NR<sup>7</sup>-; y -S-; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo.

20

5. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque  $Y^1$  se selecciona del grupo de -NR<sup>7</sup>-; y -S-; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo.

6. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque  $Y^2$  se selecciona del grupo de un enlace covalente y -O-.

25

7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Alk<sup>Y</sup> se selecciona del grupo de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, en el que uno o más átomos de hidrógeno en cada resto Alk<sup>Y</sup> y Alk<sup>Z</sup> pueden reemplazarse opcionalmente por un radical oxo.

30

8. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque D se selecciona del grupo de -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-.

9. Compuesto según una cualquiera de la reivindicación 1 a 8, caracterizado porque Z se selecciona del grupo de un enlace covalente; -O- y -NH-.

35

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque Alk<sup>Z</sup> se selecciona del grupo de un enlace covalente, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

40

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque Pir<sup>2</sup> se selecciona del grupo de pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y piperazinilo; en el que cada radical Pir está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo; y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquioxicarbonilo y alquilsulfonilo.

45

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque Alk<sup>X</sup> se selecciona del grupo de un enlace covalente, -CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

50

A es fenilo o un radical heterocíclico seleccionado del grupo de indolinilo, indazolilo, quinolinilo y piridinilo;

B se selecciona del grupo de fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, cromanilo y benzodioxolilo;

D es un radical de fórmula Y<sup>2</sup>-Alk<sup>Y</sup>-Y<sup>1</sup>; siempre que la estructura principal de D tenga al menos 3 átomos de longitud;

55

Z, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo de un enlace covalente; -O-; -NR<sup>7</sup>-; y -S-; en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

60

Alk<sup>X</sup>, Alk<sup>Y</sup>, Alk<sup>Z</sup> son cada uno, independientemente entre sí, un enlace covalente o un radical hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> saturado o insaturado; en el que uno o más átomos de hidrógeno en cada resto Alk<sup>Y</sup> y Alk<sup>Z</sup> pueden reemplazarse opcionalmente por un radical oxo;

R<sup>1</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de halo y alquioxilo;

65

n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno; halo; alquilo; alquioxilo;

alquiloxialquilo; alquilcarbonilo; alquiloxicarbonilo; y aminocarbonilo;

X es un radical seleccionado del grupo de  $NR^3R^4$  y  $Pir^2$ ;

- 5  $R^3$ ,  $R^4$  cada uno independientemente entre sí, se selecciona del grupo de alquilo; alquilcarbonilo y alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de mono o di(alquil)amino, arilo y  $Het^2$ ;

$R^8$  es hidrógeno;

- 10  $Pir^2$  es un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo; en el que cada radical  $Pir$  está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo y  $NR^5R^6$ , en el que  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente entre sí del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo y alquilsulfonilo;

- 15  $Het^2$  es piridinilo; y

arilo es fenilo.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como medicamento.

- 20 15. Composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

- 25 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque está en una forma adecuada para administrarse por vía oral.

- 30 17. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, caracterizada porque comprende además uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

18. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, caracterizada porque comprende además uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes.

- 35 19. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, caracterizado porque se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

- 40 20. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 17, caracterizado porque se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

- 45 21. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizado porque se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes.

- 50 22. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo del receptor de MCH, en particular el antagonismo del receptor MCH-1, es de uso terapéutico.

- 55 23. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a ansiedad, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño; obesidad; diabetes; trastornos sexuales y trastornos neurológicos.

- 60 24. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de ansiedad, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y depresión, psicosis, tales como esquizofrenia, y trastornos del sueño.

- 65 25. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con uno o más otros compuestos seleccionados del grupo de compuestos hipolipemiantes para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de obesidad.