

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 287**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01) C07D 471/10	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01) C07D 491/20	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) C07D 471/20	(2006.01)
A61K 31/527	(2006.01) C07D 487/10	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) C07D 491/147	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2018 PCT/JP2018/026417**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19013311**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2018 E 18831430 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024 EP 3653625**

54 Título: **Derivado de anillo fusionado que tiene actividad inhibidora de MGAT-2**

30 Prioridad:

14.07.2017 JP 2017137678

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

26.06.2024

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**NODU KOUHEI;
TATENO YUSUKE;
MASUDA KENGO;
NISHIURA YUJI;
SASAKI YOSHIKAZU y
HINATA YU**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 974 287 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

Derivado de anillo fusionado que tiene actividad inhibidora de MGAT-2

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene actividad inhibidora de la monoacilglicerol aciltransferasa 2 (en lo sucesivo, también denominada "MGAT2") o su sal farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que incluye el mismo.

10

Antecedentes de la técnica

La obesidad se define como una cantidad excesivamente alta de grasa corporal o tejido adiposo en relación con la masa corporal magra y se reconoce como un factor de riesgo importante para problemas de salud. El índice de masa corporal (IMC) es un índice simple de peso para la altura que se usa comúnmente en la clasificación de sobrepeso y obesidad en poblaciones e individuos adultos (de 15 años o más). Se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). La Organización Mundial de la Salud define "sobrepeso" como un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor y "obesidad" como un IMC de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor. Por otro lado, la Sociedad de Japón para el Estudio de Obesidad define "obesidad" como un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor. Esto se debe a que el número de trastornos relacionados con la obesidad, incluidas la diabetes y la dislipidemia, aumenta según el IMC y el número medio de trastornos relacionados con la obesidad es 1,0 o mayor con un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. La Organización Mundial de la Salud informó que aproximadamente 1600 millones y al menos 400 millones de personas fueron clasificadas con sobrepeso y obesidad en todo el mundo en 2005, respectivamente. La obesidad se debe principalmente a la ingesta de más calorías de las que se consumen con la actividad física y la vida diaria. El número de personas obesas ha ido en aumento al ingerir más alimentos, incluidos ricos en grasa y/o azúcar, y se estima que 700 millones de personas o más serían diagnosticadas obesas en todo el mundo en 2015. El tratamiento dietético, tratamiento con ejercicio, tratamiento farmacológico etc. se llevan a cabo para el tratamiento de la obesidad. En el tratamiento farmacológico, se utilizan fármacos que incluyen orlistat, mazindol y sibutramina. Sin embargo, no son satisfactorios tanto en términos de eficacia como en efectos secundarios.

30

Una de las causas de la obesidad es una ingesta excesiva de grasa neutra. La grasa neutra (triglicerol) que se ingiere en las comidas se descompone en 2-monoacilglicerol y ácidos grasos libres por la acción de la lipasa pancreática en el tracto digestivo y son absorbidos por células epiteliales intestinales pequeñas. Un grupo acilo se transfiere de los ácidos grasos libres al 2-monoacilglicerol por la acción de la monoacilglicerol aciltransferasa (MGAT). El diacilglicerol formado se convierte adicionalmente en grasa neutra mediante la acción de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT).

35

Se han identificado tres isoformas de MGAT, a saber, MGAT1, MGAT2 y MGAT3. Entre ellos, MGAT2 y MGAT3 están altamente expresados en el intestino delgado y se cree que participan en la absorción de grasa en el intestino delgado.

Se ha informado que un experimento con ratones con inactivación de MGAT2 ha demostrado que una dieta rica en grasas promueve la expresión de MGAT2 en el intestino delgado para aumentar la actividad de MGAT (Documento no de patente 1). Además, se ha descubierto la reducción de la ganancia de peso causada por una dieta rica en grasas, la supresión de la inducción de la resistencia a la insulina, la reducción del aumento del colesterol en sangre, la prevención de la formación de hígado graso o similares, y la promoción del consumo de energía en ratones con inactivación de MGAT2 (Documento no de patente 2).

45

Aunque se han informado previamente de compuestos que tienen actividad inhibidora de MGAT2 (Documentos de patente 1 a 19, Documentos no de patente 3 a 13), no se han descrito compuestos de la presente invención como se describe a continuación.

50

Referencias de la técnica anterior

[Documentos de patente]

55 [Documento de patente 1] Publicación internacional n.º WO 2010/095767 A

[Documento de patente 2] Publicación internacional n.º WO 2012/091010 A

60 [Documento de patente 3] Publicación internacional n.º WO 2012/124744 A

[Documento de patente 4] Publicación internacional n.º WO 2013/082345 A

[Documento de patente 5] Publicación internacional n.º WO 2013/112323 A

65 [Documento de patente 6] Publicación internacional n.º WO 2013/116065 A

[Documento de patente 7] Publicación internacional n.º WO 2013/116075 A

[Documento de patente 8] Publicación internacional n.º WO 2014/074365 A

5 [Documento de patente 9] Publicación internacional n.º WO 2014/133134 A

[Documento de patente 10] Publicación internacional n.º WO 2014/193884 A

[Documento de patente 11] JP 2014-5245 A

10 [Documento de patente 12] JP 2014-9165 A

[Documento de patente 13] Publicación internacional n.º WO 2015/112465 A

15 [Documento de patente 14] Publicación internacional n.º WO 2015/129845 A

[Documento de patente 15] Publicación internacional n.º WO 2015/134699 A

20 [Documento de patente 16] Publicación internacional n.º WO 2015/134701 A

[Documento de patente 17] Publicación internacional n.º WO 2015/191681 A

[Documento de patente 18] Publicación internacional n.º WO 2016/121782 A

25 [Documento de patente 19] Publicación internacional n.º WO 2017/069224 A

[Documentos no de patente]

30 [Documento no de patente 1] Journal of Biological Chemistry (2004), 279, 18878-18886

[Documento no de patente 2] Nature Medicine (2009), 15, (4), 442-446

[Documento no de patente 3] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2013), 23, 2721-2726

35 [Documento no de patente 4] Med. Chem. Commun (2013), 4, 1305-1311

[Documento no de patente 5] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2015), 23, 5922-5931

40 [Documento no de patente 6] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2015), 23, 4544-4560

[Documento no de patente 7] Journal of Lipid Research 2015, 56, 747-753

[Documento no de patente 8] European Journal of Pharmacology, 2015, 758, 72-81

45 [Documento no de patente 9] Journal of Medicinal Chemistry (2015), 58, 3892-3909

[Documento no de patente 10] HETEROCYCLES 2016, 92, 470-484

50 [Documento no de patente 11] Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2016, 64, 228-238

[Documento no de patente 12] European Journal of Pharmacology, 2016, 791, 569-577

[Documento no de patente 13] Analytical Biochemistry, 2016, 501, 48-55.

55 **Resumen de la invención**

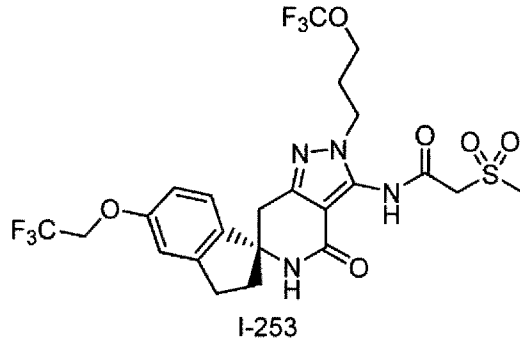
Problemas que va a resolver la invención

60 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga actividad inhibidora de MGAT2 o su sal farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que incluya el mismo.

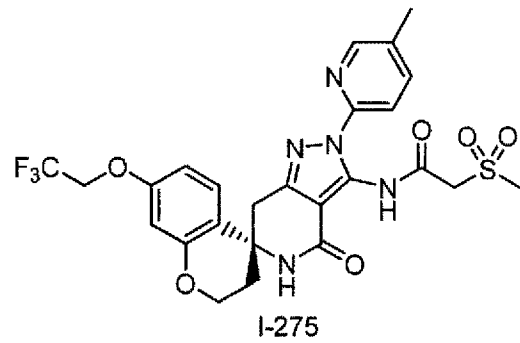
Medios para resolver el problema

65 Los presentes inventores han estudiado diligentemente y han logrado sintetizar compuestos superiores que tienen actividad inhibidora de MGAT2. Esta invención puede resumirse de la siguiente manera:

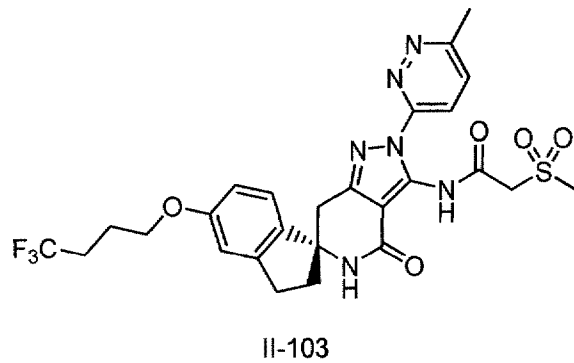
1. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



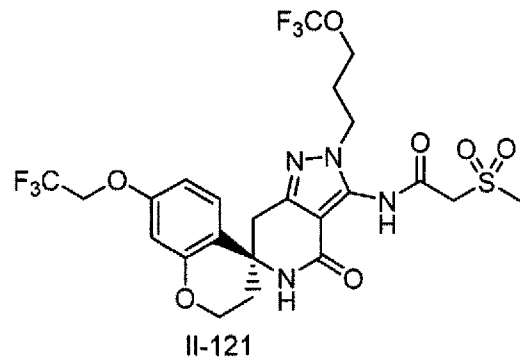
2. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



3. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



4. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

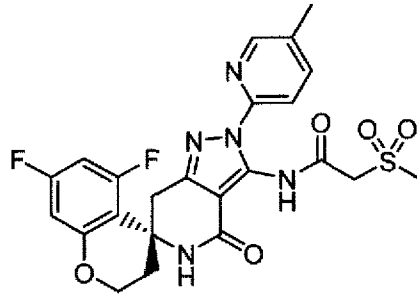


5. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

5

10

15



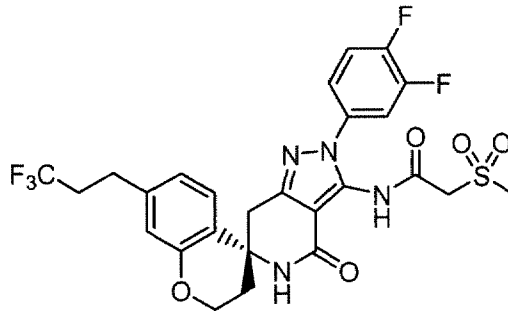
II-203

6. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

20

25

30



II-225

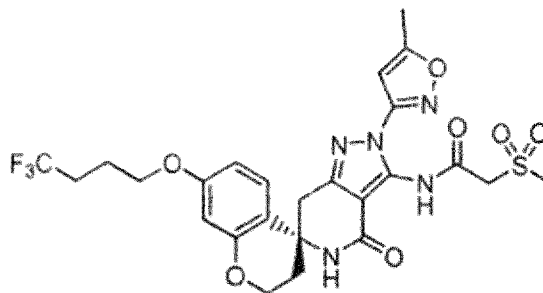
7. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

35

40

45

50

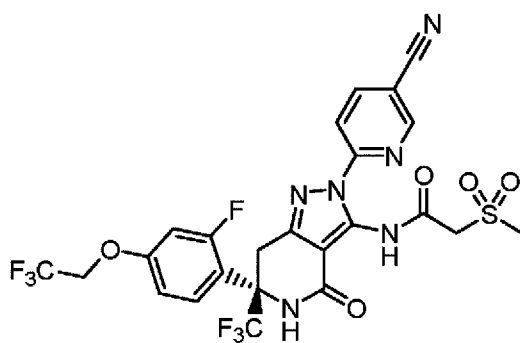


II-233

8. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

5

10



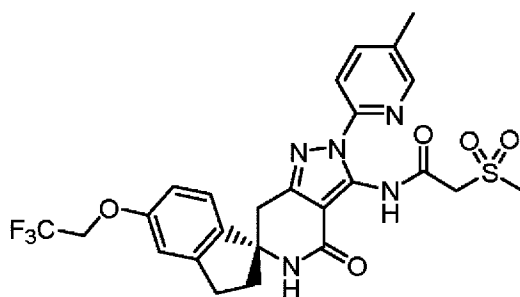
I-170

15

9. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

20

25



I-236

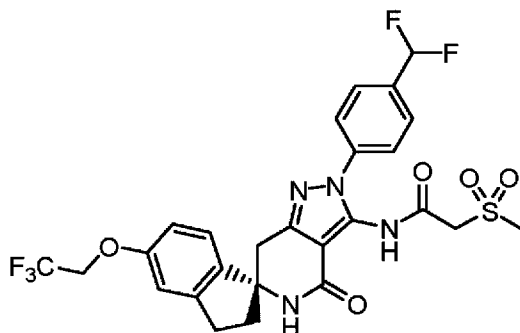
30

35

10. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

40

45



II-174

50

11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de los puntos 1 a 10.

55

12. Composición farmacéutica según el punto 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hiper-VLDL-trigliceridemia, la hipergrasacidemia, la diabetes mellitus o la arteriosclerosis.

60

13. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de los puntos 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hiper-VLDL-trigliceridemia, la hipergrasacidemia, la diabetes mellitus o la arteriosclerosis.

En la presente memoria se describe, además:

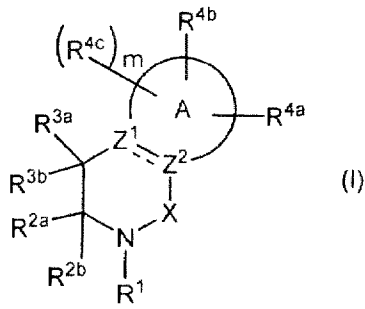
[13] Un compuesto representado por la fórmula (I) (solo los compuestos al igual que en las reivindicaciones, que

65

cumplen con esta fórmula son parte de la invención):

5

10

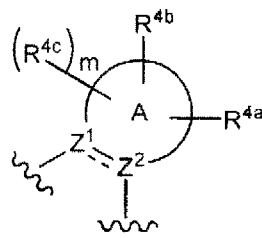


en donde

15

la fracción representada por la fórmula:

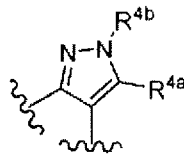
20



25

es

30



35

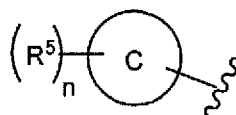
en donde X es (=):

R¹ es hidrógeno:

40

R^{2a} se representa con la fórmula:

45



en donde el anillo C es benceno o piridina;

50

R⁵ es cada uno independientemente halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, carbociclilo no aromático opcionalmente sustituido por halógeno o haloalquilo, o heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido por halógeno o haloalquilo, y

n es un número entero de 1 a 3,

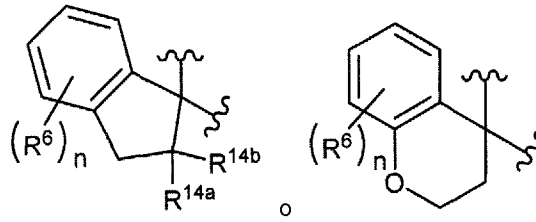
55

R^{2b} es alquilo o haloalquilo, u

opcionalmente, R^{2a} y R^{2b} se toman junto con un átomo de carbono adyacente para formar el anillo B,

el anillo B se representa con la fórmula:

5



10 en donde R^6 es cada uno independientemente halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, carbociclilo no aromático opcionalmente sustituido por halógeno o haloalquilo, o heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido por halógeno o haloalquilo,

R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno, y

15 n es un número entero de 1 a 3;

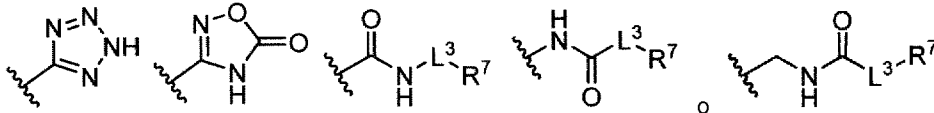
R^{3a} es hidrógeno,

20

R^{3b} es hidrógeno;

R^{4a} es carboxi o está representado con la fórmula:

25



L^3 es un enlace simple o alquileo,

30

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido por oxo o carbocicilsulfonilo no aromático opcionalmente sustituido por alquilo, o está representado con la fórmula: $-S(=O)(=N-H)-R^{S1}$,

35

R^{4b} es alquilo opcionalmente sustituido por un grupo α sustituyente, carbociclilo aromático opcionalmente sustituido por un grupo β sustituyente o heterociclilo aromático opcionalmente sustituido por el grupo β sustituyente,

R^{S1} es alquilo,

el grupo α sustituyente es halógeno, haloalquiloxi y carbociclilo no aromático, y

40

el grupo β sustituyente es halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo y alquiloxi, o su sal farmacéuticamente aceptable.

[14] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [13].

45

[15] La composición farmacéutica según [14], que tiene actividad inhibidora de MGAT2.

[17] La composición farmacéutica según [14] o [15], para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hiper-VLDL-trigliceridemia, la hipergrasacidemia, la diabetes mellitus o la arteriosclerosis.

50

[19] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [13] para tratar o prevenir una enfermedad asociada a MGAT2.

Efecto de la invención

55

El compuesto según la presente invención tiene actividad inhibidora de MGAT2 y es útil como agente profiláctico y/o agente terapéutico para, por ejemplo, obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiper-VLDL-trigliceridemia, hipergrasacidemia, diabetes mellitus o arteriosclerosis.

60

Modo para llevar a cabo la invención

Los términos utilizados en esta descripción se explican a continuación. Cada término, a menos que se indique lo contrario, tiene el mismo significado cuando se utiliza solo o junto con otros términos.

65

La expresión “que consiste en” significa que tiene únicamente componentes.

La expresión “que comprende” significa no restringir a componentes y no excluir factores no descritos.

El término “halógeno” incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. En particular, son preferibles un átomo de flúor y un átomo de cloro.

El término “alquilo” incluye un grupo hidrocarburo lineal o ramificado C1 a C15, preferiblemente, C1 a C10, más preferiblemente, C1 a C6 y, aún más preferiblemente, C1 a C4. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo.

Una realización preferida de “alquilo” es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o n-pentilo. Una realización más preferida es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o terc-butilo.

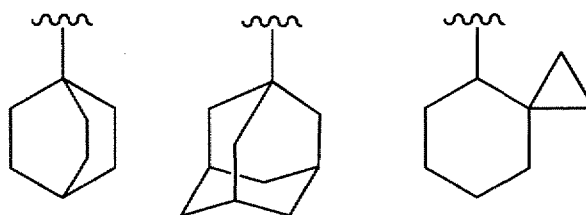
El término “alquileno” incluye un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado C1 a C15, preferiblemente, C1 a C10, más preferiblemente, C1 a C6 y, aún más preferiblemente, C1 a C4. Los ejemplos incluyen metileno, etileno, propileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

El término “carbociclilo aromático” significa un grupo hidrocarburo aromático cíclico que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

Una realización preferida de “carbociclilo aromático” es fenilo.

El término “carbociclilo no aromático” significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico o un grupo hidrocarburo no aromático insaturado cíclico, que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos. El “carbociclilo no aromático” que es policíclico con dos o más anillos incluye un grupo de anillo fusionado en donde un carbociclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos está fusionado con un anillo del “carbociclilo aromático” anterior.

Además, los ejemplos del “carbociclilo no aromático” también incluyen un grupo que tiene un puente o un grupo para formar un anillo espiro de la siguiente manera:



El carbociclilo no aromático que es monocíclico es preferiblemente carbociclilo C3 a C16, más preferiblemente, carbociclilo C3 a C12 y, aún más preferiblemente, carbociclilo C4 a C8. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodécilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclohexadienilo.

Un carbociclilo no aromático que es policíclico y que tiene dos o más anillos es preferiblemente carbociclilo C8 a C20 y, más preferiblemente, carbociclilo C8 a C16. Los ejemplos incluyen indanilo, indenilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo.

El término “heterociclilo aromático” significa un ciclilo aromático, que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente de O, S y N. El “heterociclilo aromático”, que es policíclico y que tiene dos o más anillos incluye un grupo de anillo fusionado en donde un heterociclilo aromático, que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos, está fusionado con un anillo del “carbociclilo aromático” anterior.

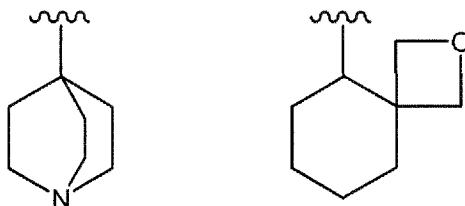
El heterociclilo aromático, que es monocíclico, es preferiblemente un anillo de 5 a 8 miembros y, más preferiblemente, un anillo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.

Un heterociclilo aromático que es bicíclico es preferiblemente un anillo de 8 a 10 miembros y, más preferiblemente, un anillo de 9 o 10 miembros. Los ejemplos incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, fteridinilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, oxazolopiridilo y tiazolopiridilo.

Los ejemplos de heterociclilo aromático, que es policíclico y que tiene tres o más anillos, incluyen carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo y dibenzofurilo.

El término “heterociclilo no aromático” significa un ciclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente de O, S y N. “Heterociclilo no aromático”, que es policíclico y que tiene dos o más anillos, incluye un grupo de anillo fusionado, en donde un heterociclo no aromático, que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos, está fusionado con un anillo del “carbociclilo aromático” anterior, “carbociclilo no aromático” y/o “heterociclilo aromático”, e incluye un grupo de anillo fusionado en el que un anillo del “heterociclilo aromático” anterior se fusiona con el “carbociclilo no aromático” anterior, que es monocíclico o policíclico y que tiene dos o más anillos.

Además, los ejemplos del “heterociclilo no aromático” también incluyen un grupo que tiene un puente o un grupo para formar un anillo espiral de la siguiente manera:



El heterociclilo no aromático, que es monocíclico, es preferiblemente de 3 a 8 miembros y, más preferiblemente, de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidrodiazepinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, dioxolanilo, dioxazinilo, aziridinilo, dioxolinilo, oxepanilo, tolanilo, tiinilo y tiazinilo.

Un heterociclilo no aromático que es policíclico y que tiene dos o más anillos es preferiblemente de 8 a 20 miembros y, más preferiblemente, de 8 a 10 miembros. Los ejemplos incluyen indolinilo, isoindolinilo, cromanilo e isocromanilo.

Una característica del compuesto según la presente invención es que tiene actividad inhibidora de MGAT2 mediante condensación del anillo A a un monociclo tal como dihidropiridona de la fórmula (I). Otra característica es que el anillo A se condensa a un monociclo tal como dihidropiridona, por lo que puede evitarse una estructura enona y puede suprimirse la toxicidad.

Los compuestos representados por la fórmula (I) no se limitan a isómeros específicos, sino que incluyen todos los isómeros posibles (por ejemplo, isómeros ceto-enol, isómeros de imina-enamina, diastereoisómeros, enantiómeros, rotámeros o similares), racematos o mezclas de los mismos.

Uno o más átomos de hidrógeno, carbono y/u otros átomos en los compuestos representados por la fórmula (I) pueden reemplazarse por isótopos de hidrógeno, carbono y/u otros átomos respectivamente. Los ejemplos de isótopos incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I y ^{36}Cl respectivamente. Los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen los compuestos reemplazados por estos isótopos. Los compuestos reemplazados por los isótopos anteriores son útiles como medicamentos e incluyen todos los compuestos radiomarcados del compuesto representado por la fórmula (1). En la presente invención se incluye un “método de radiomarcaje” en la fabricación de los “compuestos radiomarcados” y los “compuestos radiomarcados” son útiles para estudios sobre farmacocinética de fármacos metabolizados, estudios sobre ensayos de unión y/o herramientas de diagnóstico.

Un compuesto radiomarcado de los compuestos representados por la fórmula (1) se puede preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto marcado con tritio representado por la fórmula (1) se puede preparar introduciendo un tritio en un determinado compuesto representado por la fórmula (I), a través de una reacción catalítica de deshalogenación usando un tritio. Este método comprende hacer reaccionar un precursor apropiadamente halogenado del compuesto representado por la fórmula (1) con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado, tal como Pd/C y en presencia o ausencia de una base. El otro método apropiado para preparar un compuesto marcado con tritio se puede consultar en “Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), Capítulo 6 (1987)”. Un compuesto marcado con C^{11} puede prepararse utilizando una materia prima que tenga ^{11}C .

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (1) incluyen, por ejemplo, sales de los compuestos representados por la fórmula (I) con metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio o similares), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, bario o similares), magnesio, metal de transición (por ejemplo, cinc, hierro o similares), amoníaco, bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina o similares) o aminoácidos, o sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido

carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico o similares) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares). Especialmente, se incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares. Estas sales pueden formarse mediante los métodos habituales.

Los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos o similares), cocristales y/o polimorfos cristalinos. La presente invención abarca esos diversos solvatos, cocristales y polimorfos cristalinos. Los "solvatos" pueden ser aquellos en los que cualquier número de moléculas de disolvente (por ejemplo, moléculas de agua o similares) se coordinan con los compuestos representados por la fórmula (1). Cuando los compuestos representados por la fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se dejan reposar en el ambiente, los compuestos pueden absorber agua, lo que da como resultado la unión de agua adsorbida o la formación de hidratos. La recristalización de los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables puede producir polimorfos cristalinos. "Cocrystal" significa que el compuesto representado por la fórmula (1) o la sal del mismo y una contramolécula están presentes en la misma red cristalina y puede formarse un cocrystal con cualquier número de contramoléculas.

Los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formar profármacos, que se abarcan en la redacción de las reivindicaciones.

Los profármacos son derivados de los compuestos de la presente invención que tienen grupos química o metabólicamente degradables, y compuestos que se convierten en los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas in vivo. Los profármacos incluyen compuestos que se convierten en los compuestos representados por la fórmula (I) a través de oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares en condiciones fisiológicas e in vivo, compuestos que se convierten en los compuestos representados por la fórmula (1) a través de hidrólisis por ácido gástrico, etc., y similares. Los métodos para seleccionar y preparar derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs. Elsevier. Amsterdam. 1985". Los profármacos en sí mismos pueden tener cierta actividad.

Cuando los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen grupos hidroxilo, los profármacos incluyen derivados aciloxi y derivados sulfonyloxi que se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos que tienen grupos hidroxilo con haluro de acilo adecuado, anhídrido de ácido adecuado, cloruro de sulfonyloxi adecuado, anhídrido de sulfonyloxi adecuado y anhídrido mixto, o con un agente de condensación. Los ejemplos incluyen $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $\text{terc-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$, PhSO_3- y $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$.

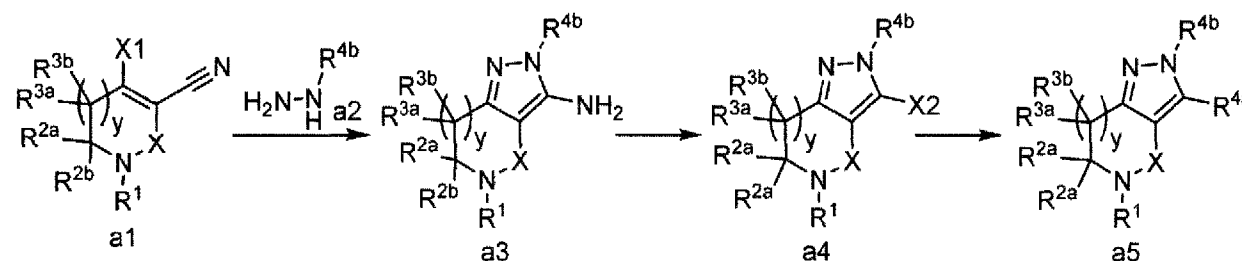
(Método de producción del compuesto de la presente invención)

Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse mediante los procedimientos generales descritos a continuación. En la extracción, purificación y otras operaciones, puede emplearse cualquier proceso comúnmente realizado para ello en experimentos de química orgánica.

El compuesto de la presente invención puede sintetizarse según un método conocido en la técnica.

(Procedimiento de síntesis general 1)

El compuesto de la presente invención que está representado por la fórmula (1) (a5 a continuación) puede producirse, por ejemplo, a través del siguiente método de producción.



en donde X¹ es cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato; X² es cloro, bromo o yodo; y cada uno de los demás símbolos es como se ha descrito anteriormente.

Etapa 1

El compuesto a3 puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto a2 y una base con el compuesto a1.

5 Como base, se ejemplifican trietilamina, diisopropiletilamina, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio y bicarbonato de potasio.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C.

10 El tiempo de reacción es de 1 hora a 10 horas.

Como disolvente de reacción, se ejemplifican metanol, etanol y tetrahidrofurano.

Etapa 2

15 El compuesto a4 se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto a3 con un agente de halogenación, tal como cloruro de cobre o bromuro de cobre, un ácido y una solución acuosa de nitrito de sodio o similares.

Como ácido, se ejemplifican ácido clorhídrico y ácido acético.

20 La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es de 1 hora a 10 horas.

Etapa 3

25 El compuesto a5 puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto a4 con ácido borónico, éster boronato, trialquilestanano o similares en presencia de un catalizador metálico y una base.

30 Como catalizador metálico, se ejemplifican acetato de paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio y similares, y se pueden usar 0,001 a 0,5 equivalentes molares del catalizador metálico con respecto al compuesto a4.

35 Como base, se ejemplifican hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio y similares, y se pueden usar 1 a 10 equivalentes molares de la base con respecto al compuesto a4.

40 Se pueden usar 1 a 10 equivalentes molares de ácido borónico, éster borónico, trialquilestanano o similares con respecto al compuesto a4.

La temperatura de reacción puede ser de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y, si es necesario, mediante una irradiación con microondas.

45 El tiempo de reacción es de 0,1 a 48 horas, preferiblemente, de 0,5 a 12 horas.

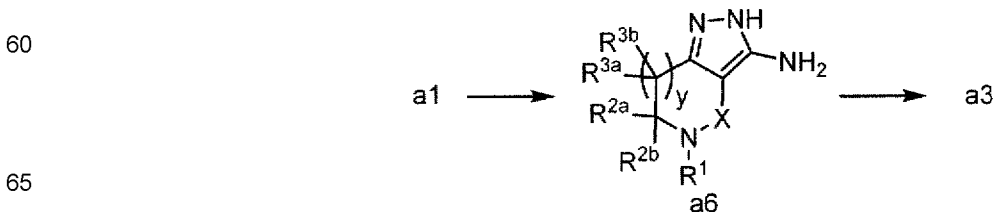
Como disolvente de reacción, se ejemplifican tetrahidrofurano, tolueno, DMF, dioxano y agua, y se puede usar uno o una mezcla de estos.

50 El compuesto a5 que tiene una amina, imina, cian o similar en R^{4a} puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto a4 con una amina, imina, cianuro de potasio o similares.

Cuando R^{4a} es carbonilamino, sulfonilamino o similar, la síntesis puede realizarse añadiendo diversos grupos funcionales al compuesto a3.

55 (Método alternativo)

El compuesto a3 descrito anteriormente puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción.



en donde cada símbolo es como se ha descrito anteriormente.

Etapa 1

5

El compuesto a6 se puede obtener haciendo reaccionar hidrato de hidrazina con el compuesto a1.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C.

10

El tiempo de reacción es de 1 hora a 20 horas.

Como disolvente de reacción, se ejemplifican metanol, etanol y tetrahidrofurano.

Etapa 2

15

El compuesto a3 puede obtenerse haciendo reaccionar una base, haluro, etc. con el compuesto a6.

Como base, se ejemplifican bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletamina e hidruro de sodio.

20

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es de 1 hora a 10 horas.

25

Como disolvente de reacción, se ejemplifican tetrahidrofurano, diclorometano y dimetilformamida.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de MGAT2 y son útiles como agente profiláctico y/o agente terapéutico para, por ejemplo, obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiper-VLDL-trigliceridemia, hipergrasacidemia, diabetes mellitus o arteriosclerosis.

30

Los compuestos de la presente invención no solo tienen actividad inhibidora de MGAT2 sino también utilidad como medicamento y tienen cualquiera o todas las siguientes características superiores:

35

a) tener una alta estabilidad metabólica,

b) mostrar alta solubilidad,

c) tener menos riesgo de fototoxicidad,

40

d) tener menos riesgo de hepatotoxicidad,

e) tener menos riesgo de toxicidad renal,

45

f) tener menos riesgo de toxicidad cardiovascular,

g) tener menos riesgo de trastornos gastrointestinales,

h) tener menos riesgo de interacción del fármaco,

50

i) tener alta capacidad de absorción oral,

j) tener un pequeño espacio libre,

55

k) tener una alta distribución en un tejido diana,

l) tener una intensa actividad enzimática,

m) provocar una menor inducción de la enzima metabolizadora de fármacos,

60

n) tener una eficacia intensa,

o) tener una alta selectividad de la actividad inhibidora de MGAT2 y

65

p) tener una alta estabilidad química.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral. Los métodos para la administración parenteral incluyen la administración dérmica, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, transmucosa, por inhalación, transnasal, oftálmica, y en el oído interno o vaginal.

5 En el caso de la administración oral, se puede preparar cualquier forma, que se utilice habitualmente, tal como formulaciones sólidas orales (por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras o películas) y formulaciones líquidas orales (por ejemplo, suspensión, emulsión, elixir, jarabe, limonada, solución acuosa de acetato de amonio, agua aromática, extracto, decocción o tintura) según el método habitual y administrarse. Los comprimidos pueden ser comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos de troche, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos masticables o comprimidos que se desintegran por vía oral. Los polvos y gránulos pueden ser jarabes secos. Las cápsulas pueden ser cápsulas blandas, microcápsulas o cápsulas de liberación sostenida.

15 En el caso de la administración parenteral, puede administrarse preferiblemente cualquier forma que se utilice habitualmente, tal como inyecciones, grageas y preparaciones externas (por ejemplo, gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas para los oídos, aerosoles, inhalaciones, lociones, infusiones, linimentos, enjuagues bucales, enemas, ungüentos, enyesados, gelatinas, cremas, parches, cataplasmas, polvos externos o supositorios). Las inyecciones pueden ser emulsiones cuyo tipo es O/W, W/O, O/W/O, W/O/W o similares.

20 La composición farmacéutica puede fabricarse mezclando una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención con diversos aditivos farmacéuticos adecuados para la formulación, tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y diluyentes. Además, la composición farmacéutica puede ser para pacientes pediátricos, pacientes geriátricos, casos graves u operaciones, cambiando apropiadamente la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, formulación y/o diversos aditivos farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas pediátricas se administran preferiblemente a pacientes menores de 12 o 15 años. Además, las composiciones farmacéuticas pediátricas se pueden administrar a pacientes que tienen menos de 27 días, de 28 días a 23 meses, de 2 a 11 años, de 12 a 16 años o de 18 años de edad. Las composiciones farmacéuticas geriátricas se administran preferiblemente a pacientes que tienen 65 años o más.

30 Aunque la dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención debe determinarse en consideración a la edad y el peso corporal del paciente, el tipo y grado de enfermedades, la vía de administración y similares, una dosificación oral habitual es de 0,05 a 100 y, preferiblemente, de 0,1 a 10 mg/kg/día. Para la administración parenteral, aunque la dosificación varía mucho con las vías de administración, una dosificación habitual es de 0,005 a 10 mg/kg/día y, preferiblemente, de 0,01 a 1 mg/kg/día. La dosificación puede administrarse una vez al día o dividirse en varias dosis al día.

35 La dosis de los fármacos administrados conjuntamente se puede seleccionar apropiadamente en referencia a la dosis clínica. La relación de composición de los compuestos de la presente invención y los fármacos administrados conjuntamente se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto por tratar, vía de administración, enfermedad por tratar, síntomas, combinación de los fármacos y similares. Para la administración en seres humanos, por ejemplo, 1 parte en peso de los compuestos de la presente invención se puede utilizar en combinación con 0,01 a 100 partes en peso de fármacos administrados conjuntamente.

40 La composición farmacéutica de la presente invención también es eficaz para la obesidad (sin embargo, solo cuando hay tanto diabetes tipo 2 como dislipidemia y el IMC es de 25 kg/m² o mayor incluso si se realiza tratamiento con dieta/tratamiento con ejercicio).

45 La composición farmacéutica de la presente invención también es eficaz para la obesidad severa para la cual el efecto del tratamiento con dieta y el tratamiento con ejercicio aplicado con antelación es insuficiente.

50 La composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse en combinación con otros agentes antiobesidad (la composición farmacéutica comprende compuestos que tienen efecto contra la obesidad o el agente medicinal para la obesidad o para el control del peso para la obesidad). Por ejemplo, un tratamiento de combinación con una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene un efecto antiobesidad y el compuesto de la presente invención puede utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad o el control del peso para la obesidad. Puede utilizarse un tratamiento combinado con la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene un efecto antiobesidad para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad o el control del peso para la obesidad. Además, un método de tratamiento mediante la administración de la composición farmacéutica de la invención puede utilizarse en combinación del tratamiento con dieta, tratamiento farmacológico, ejercicio y similares.

55 En esta descripción, los significados de cada abreviatura son los siguientes:

60 DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: dimetilacetamida

DMF: N,N-dimetilformamida

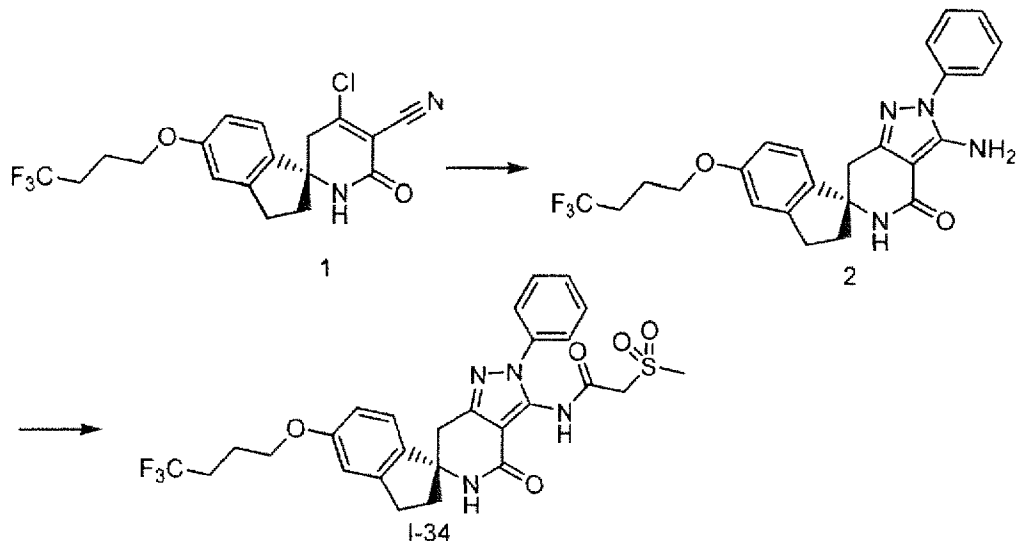
DMSO: dimetilsulfoxido

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,1,3-tetrametiluronio

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos de prueba. Solo los compuestos I-253, 1-170, I-236, 1-275, II-103, II-121, II-174, II-203, II-225 y II-233 son parte de la invención; los otros deben considerarse ejemplos de referencia.

Ejemplo 1



Etapa 1

El compuesto 1 conocido (WO2017069224A1) (54,7 mg, 0,12 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1,1 mL) y se añadió fenilhidrazina (28 µL, 0,28 mmol) sometida a enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió DIEA (50 µL, 0,28 mmol) a la solución de reacción sometida a enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se agitó adicionalmente a 70 °C durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 2 (59,1 mg, rendimiento del 92 %).

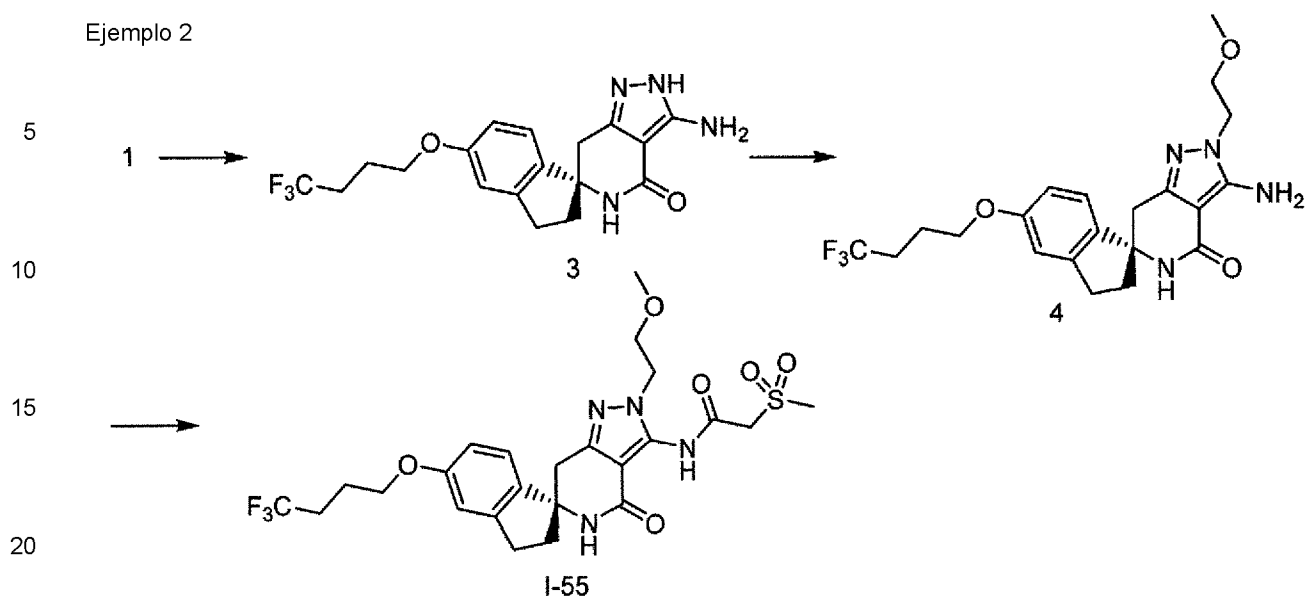
RMN-1H (CDCl₃) δ: 2,01-2,10 (2H, m), 2,17 (1H, dt, J=12,8, 8,3 Hz), 2,21-2,39 (2H, m), 2,19 (1H, ddd, J=12,8, 7,4, 3,8 Hz), 2,83-3,01 (2H, m), 2,93 (1H, d, J=15,9 Hz), 3,06 (1H, d, -1 = 15,9 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,12 (2H, s), 5,37 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,29 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,39 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,51 (2H, t, J=7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J=7,5 Hz).

Etapa 2

El compuesto 2 (44,9 mg, 98,1 µmol), ácido 2-metanosulfonilacético (54 mg, 0,40 mmol) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (82 mg, 0,40 mmol) se suspendieron en diclorometano (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 25 horas. Se añadió N,N-dimetilamino-4-piridina (2,4 mg, 20 µmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron ácido 2-metanosulfonilacético (27 mg, 0,20 mmol) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (41 mg, 0,20 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol). Además, el sólido obtenido se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto I-34 (36,3 mg, rendimiento del 64 %).

RMN-1H (CDCl₃) δ: 1,95-2,06(2H, m), 2,19-2,32(3H, m), 2,44-2,54(1H, m), 2,90(3H, s), 2,91-3,04(2H, m), 3,09(1H, d, J=15,8 Hz), 3,18(1H, d, J=15,8 Hz), 3,88-3,97(2H, m), 4,02(1H, d, J=14,3 Hz), 4,22(1H, d, J=14,3 Hz), 6,12(1H, s), 6,66-6,72(1H, m), 6,76-6,79(1H, m), 7,18(1H, d, J=8,3 Hz), 7,35-7,52(5H, m), 9,66(1H, s).

Ejemplo 2



Etapa 1

25 El compuesto 1 (1,0 g, 2,60 mmol) se disolvió en etanol (15 mL) y se añadió monohidrato de hidrazina (0,65 mL, 13,0 mmol). La mezcla se agitó desde la temperatura ambiente hasta 80 °C durante 18 horas. A temperatura ambiente, se añadió agua con bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguida de la extracción con cloroformo y el resultante se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó mediante suspensión (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto 3 (890 mg, rendimiento del 90 %).

30 RMN-1H (CDCl₃) δ: 2,01-2,18 (m, 3H), 2,25-2,42 (m, 3H), 2,81-3,02 (m, 4H), 4,00 (t, J=5,9 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,75-6,77 (m, 2H), 7,22 (d, J=9,0 Hz, 1H).

Etapa 2

35 El compuesto 3 (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en diclorometano (1,0 mL) y se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (66,7 mg, 0,48 mmol) y carbonato de cesio (313 mg, 0,96 mmol), y se agitaron a 90 °C durante 2 horas. A temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo y el resultante se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 4 como un producto bruto.

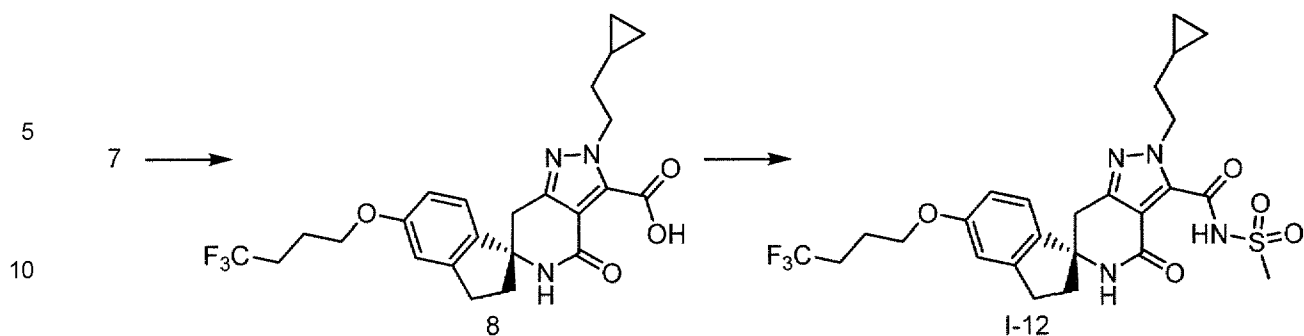
Etapa 3

45 El producto bruto del compuesto 4 (0,24 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL) y se añadieron ácido 2-metanosulfonilacético (66,2 mg, 0,48 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (99,0 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. A temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo y el resultante se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y cromatografía de fase inversa para dar el compuesto 1-55 (30,0 mg, rendimiento en dos etapas del 22 %).

50 RMN-1H (CDCl₃) δ: 2,01-2,20 (m, 3H), 2,25-2,44 (m, 3H), 2,85-2,97 (m, 3H), 3,09 (d, J=15,8 Hz, 1H), 3,30 (br-s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,72 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,9 Hz, 2H), 4,13 (br-s, 2H), 4,28 (br-s, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,77 (br-s, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H).

55

Ejemplo 3



Etapa 1

15

20

El compuesto 3 (719 mg, 1,89 mmol) se disolvió en DMF (7 mL) y se añadieron metanosulfonato de 2-ciclopropiletilo (466 mg, 2,84 mmol) y carbonato de potasio (1,31 g, 9,45 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. A temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con cloroformo y el resultante se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar el compuesto 5 (358 mg, rendimiento del 42 %).

25

RMN-1H (CDCl₃) δ: 0,06-0,10 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,63-0,72 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 2H), 2,03-2,15 (dt, J=30,7, 9,3 Hz, 3H), 2,28-2,43 (m, 3H), 2,82-3,00 (m, 4H), 3,93-4,02 (m, 4H), 4,78 (br-s, 2H), 5,23 (s, 1H), 6,76-9,78 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H).

Etapa 2

30

35

El compuesto 5 (2,30 g, 5,13 mmol) y dicloruro de cobre (1,38 g, 10,3 mmol) se disolvieron en ácido acético (7 mL) y ácido clorhídrico concentrado (11 mL), y una solución acuosa (1 mL) de nitrito de sodio (460 mg, 6,67 mmol) se añadió gota a gota sometida a enfriamiento con hielo y se agitó durante 45 minutos sometida a enfriamiento con hielo. La solución de reacción se extrajo con cloroformo y una capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo-acetato de etilo) para dar el compuesto 6 (1,24 g, rendimiento del 52 %).

40

RMN-1H (CDCl₃) δ: -0,04-0,05 (2H, m), 0,40-0,51 (2H, m), 0,61-0,72 (1H, m), 1,69-1,82 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,14 (1H, dt, J=13,1, 8,3 Hz), 2,25-2,42 (3H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 2,94 (1H, d, J=15,8 Hz), 3,08 (1H, d, J=15,8 Hz), 4,01 (2H, t, J=5,9 Hz), 4,24 (2H, t, J=7,0 Hz), 5,59 (1H, s), 6,76-6,80 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=9,0 Hz).

Etapa 3

45

El compuesto 6 (1,57 g, 3,36 mmol) se disolvió en DMA (16 ml), se añadió cianuro de potasio (678 mg, 10,4 mmol) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 3 horas sometida a irradiación de microondas. Después de que la solución de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua a la misma, seguida de la extracción de una capa acuosa con hexano-acetato de etilo (2:1). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto del compuesto 7 (1,46 g).

Etapa 4

50

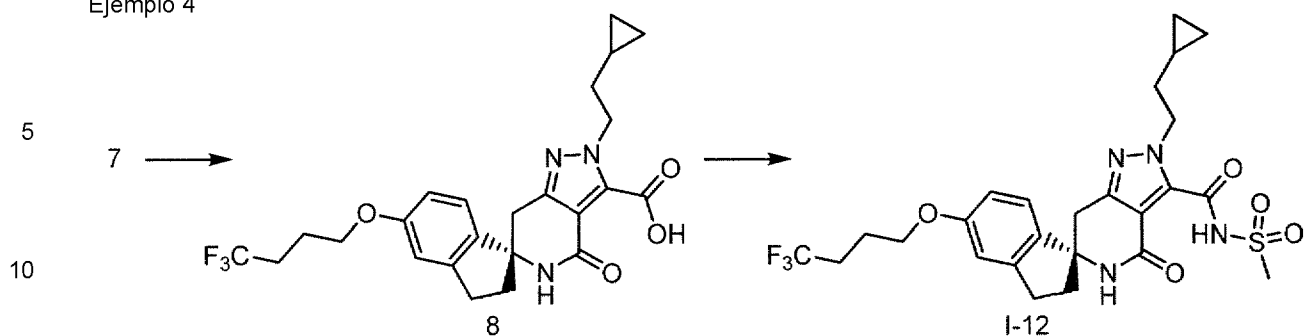
55

El producto bruto del compuesto 7 (212 mg), azida sódica (150 mg, 2,31 mmol) y cloruro de amonio (124 mg, 2,31 mmol) se suspendieron en DMF (4,2 mL) y agua (0,4 mL), y se agitó a 140 °C durante 3 horas. Después de que la solución de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de ácido cítrico a la misma, seguida de la extracción de una capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 1-24 (162 mg, rendimiento en dos etapas del 66 %).

60

RMN-1H (CDCl₃) δ: 0,01-0,06 (2H, m), 0,36-0,42 (2H, m), 0,73-0,82 (1H, m), 1,88 (2H, q, J=7,1 Hz), 2,02-2,11 (2H, m), 2,18 (1H, s), 2,20 (1H, dt, J=13,3, 8,2 Hz), 2,26-2,39 (2H, m), 2,45 (1H, ddd, J=13,0, 7,7, 4,5 Hz), 2,88-3,06 (2H, m), 3,12 (1H, d, J=15,9 Hz), 3,22 (1H, d, J=15,9 Hz), 4,03 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,99-5,13(2H, m), 5,97(1H, s), 6,79-6,83 (2H, m), 7,24 (1H, d, J=9,3 Hz).

Ejemplo 4



Etapa 1

15

El compuesto 7 (1,46 g, 3,18 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (6 mL), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (6,4 mL, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 75 minutos sometida a irradiación de microondas. Después de que la solución de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 N (30 mL), seguido de la extracción de una capa acuosa con cloroformo, y una capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 2 (1,12 g, rendimiento del 73 %).

20

25

RMN-1H (CDCl₃) δ: -0,02-0,02 (2H, m), 0,39-0,45 (2H, m), 0,69-0,77 (1H, m), 1,78 (2H, q, J=7,2 Hz), 2,02-2,11 (2H, m), 2,21 (1H, dt, J=13,2, 8,2 Hz), 2,26-2,39 (2H, m), 2,45 (1H, ddd, J=13,0, 7,7, 4,5 Hz), 2,93 (1H, dt, J=16,2, 7,7 Hz), 3,01(1H, ddd, J=16,5, 8,6, 4,3 Hz), 3,09(1H, d, J = 16,2 Hz), 3,19(1H, d, J=16,1 Hz), 4,03(2H, t, J=6,0 Hz), 4,76-4,89(2H, m), 6,01(1H, s), 6,79-6,84(2H, m), 7,19-7,23(1H, m), 15,66(1H, s).

Etapa 2

30

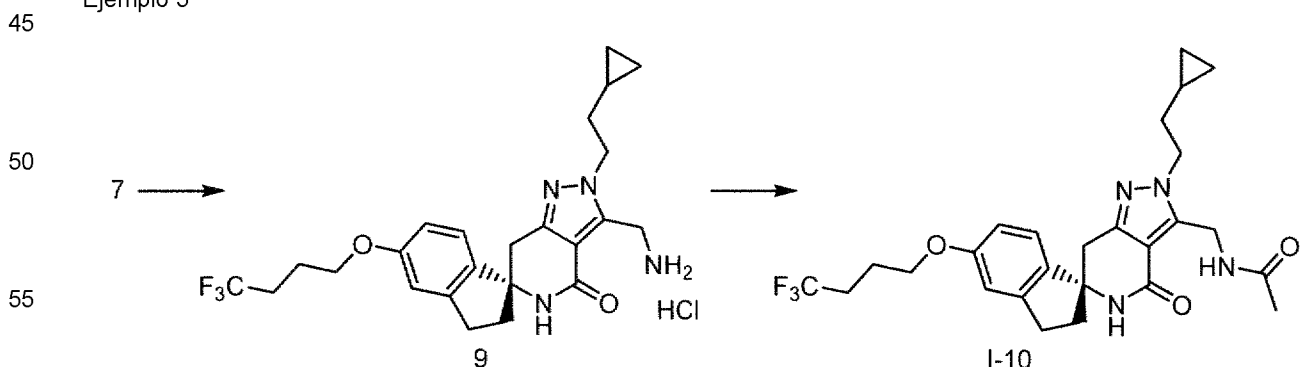
El compuesto 2 (486 mg, 1,02 mmol) y carbonildiimidazol (495 mg, 3,05 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL) y se agitaron a 70 °C durante 100 minutos. Después de que la solución de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron amida de ácido metanosulfónico (484 mg, 5,09 mmol) y diazabicycloundeceno (0,77 mL, 5,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 N (20 mL) al residuo, seguido de la extracción de la capa acuosa con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por solidificación (diisopropil éter-cloroformo) para dar el compuesto 1-12 (281 mg, rendimiento del 50 %).

35

40

RMN-1H (CDCl₃) δ: 0,00-0,04 (2H, m), 0,41-0,47 (2H, m), 0,67-0,76 (1H, m), 1,78 (2H, qd, J=7,2, 1,4 Hz), 2,02-2,11 (2H, m), 2,18 (1H, dt, J=13,2, 8,2 Hz), 2,26-2,36 (2H, m), 2,40 (1H, ddd, J=13,1, 7,7, 4,4 Hz), 2,91 (1H, dt, J=16,4, 8,1 Hz), 2,99 (1H, ddd, J=16,5, 8,6, 4,5 Hz), 3,07(1H, d, J=15,8 Hz), 3,18(1H, d, J=15,8 Hz), 3,38(3H, s), 4,02(2H, t, J=6,0 Hz), 4,75-4,87(2H, m), 5,95(1H, s), 6,79-6,83(2H, m), 7,20-7,23(1H, m), 14,99(1H, s).

Ejemplo 5



Etapa 1

60

El compuesto 7 (23,1 mg, 50,4 μmol) y paladio sobre carbono al 5 % (23 mg) se suspendieron en metanol (1,5 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0,2 mL), y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas sometidos a una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar la solución de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 9 (24,9 mg, rendimiento del 99 %).

65

RMN-1H (DMSO-D6) δ : -0,08-0,04 (2H, m), 0,34-0,41 (2H, m), 0,58-0,67 (1H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,91 (2H, dt, J=15,6, 6,4 Hz), 2,14-2,28 (2H, m), 2,36-2,45 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,94 (1H, d, J=15,8 Hz), 3,01 (1H, d, J=15,8 Hz), 4,01 (2H, t, J=6,1 Hz), 4,22(2H, t, J=6,7 Hz), 4,38(1H, d, J=15,2 Hz), 4,43(1H, d, J=15,2 Hz), 6,68(1H, dd, J=8,4, 2,3 Hz), 6,85(1H, d, J=2,3 Hz), 7,01(1H, d, J=8,4 Hz), 8,42(1H, s), 8,73(3H, s).

5

Etapa 2

El compuesto 9 (6,0 mg, 12 pmol) se suspendió en tetrahidrofurano (0,7 mL), se añadieron anhídrido acético (6 μ L, 0,06 mmol) y trietilamina (17 μ L, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de añadir metanol (2 mL), el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 1-10 (4,6 mg, rendimiento del 76 %).

10

15

RMN-1H (CDCl₃) δ : -0,05-0,05 (2H, m), 0,39-0,48 (2H, m), 0,60-0,72 (1H, m), 1,75 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,02 (3H, s), 2,03-2,10 (2H, m), 2,14 (1H, dt, J=13,1, 8,0 Hz), 2,25-2,36 (2H, m), 2,40 (1H, ddd, J=12,9, 7,7, 4,2 Hz), 2,83-2,97 (2H, m), 2,96(1H, d, J=15,8 Hz), 3,07(1H, d, J=15,8 Hz), 4,02(2H, t, J=6,0 Hz), 4,27(2H, t, J=7,2 Hz), 4,55(1H, dd, J=16,1, 4,8 Hz), 4,76(1H, dd, J=16,1, 6,0 Hz), 5,73(1H, s), 6,76-6,81(2H, m), 7,19-7,24(1H, m), 8,65-8,72(1H, m).

Ejemplo 11

20

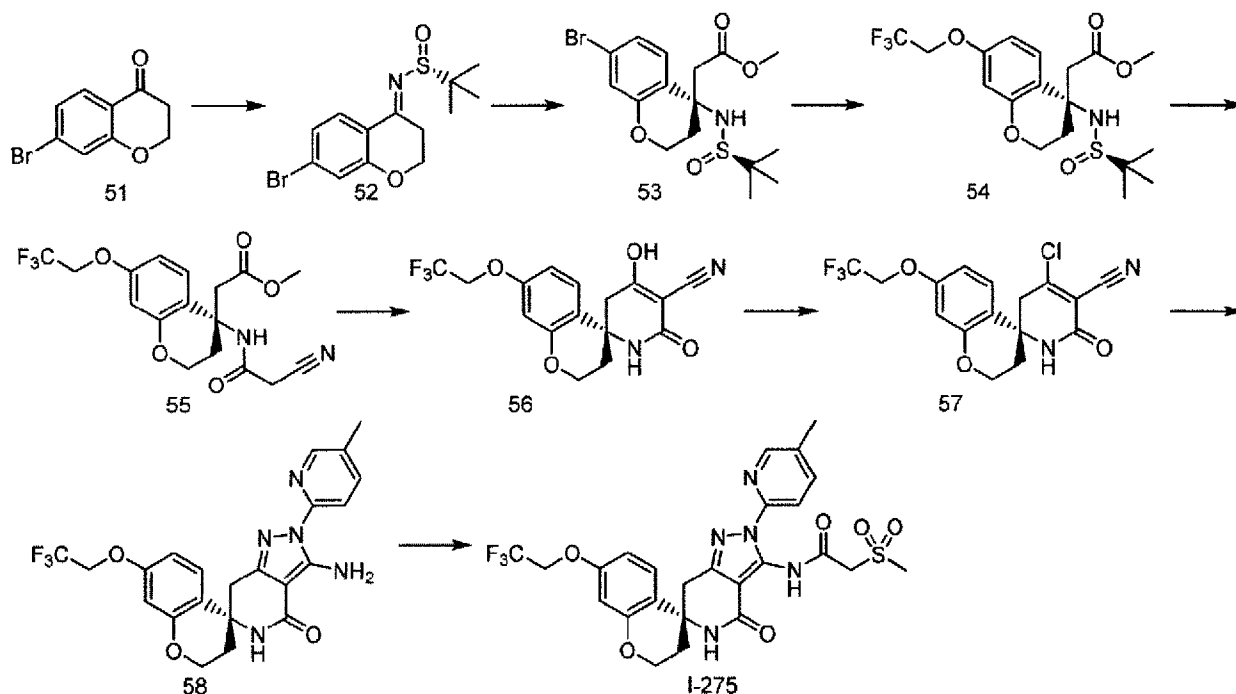
25

30

35

40

45



Etapa 1

50

55

Tetraetoxititanio (141 mL, 666 mmol), tetrahidrofurano (250 mL) del compuesto 51 (100 g, 444 mmol) y una solución de tolueno (250 mL) se añadieron a una solución de tolueno (500 mL) de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (134 g, 1,11 mol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción a temperatura ambiente, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 52 (82 g, rendimiento del 56 %).

60

65

Etapa 2

A una solución de hexametildisilazida de litio 1 mol/L/tetrahidrofurano (334 mL, 333 mmol), se añadió acetato de metilo (26,5 mL, 333 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano (250 mL) de trisopropóxido de cloruro de titanio (110 g, 424 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Una solución de tetrahidrofurano (250 mL) del compuesto 52 (50,0 g, 151 mmol) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y sal de Rochelle, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó

durante 12 horas. Posteriormente, la extracción se realizó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 53 (35 g, rendimiento del 57 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,09 (s, 9H), 2,26-2,36 (m, 2H), 3,04 (q, 2H, J=5,6 Hz), 3,53 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J=8,56 Hz).

Etapa 3

Bis(pinacolato)diboro (1,32 g, 5,19 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1:1) (0,141 g, 0,17 mmol) y acetato de potasio (1,02 g, 10,4 mmol) se añadieron a una solución de dioxano (15 mL) del compuesto 53 (1,4 g, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. A la solución de reacción, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (1,96 mL, 17,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DMF (10 mL) y se añadieron carbonato de cesio (1,69 g, 5,19 mmol) y éster 2,2,2-trifluoroetilo de ácido trifluorometanosulfónico (597 mL, 4,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Después del lavado con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 54 (1,23 g, rendimiento del 84 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (s, 9H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,77 (d, J=15,7 Hz, 1H), 2,96 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,31 (q, J=8,1 Hz, 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,40 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Etapa 4

Se añadió una solución de clorhidrato de dioxano de 4 mol/L (0,64 mL, 2,57 mmol) a una solución de metanol (1,1 mL) del compuesto 54 (545 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que el disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (4,5 mL) y se añadieron ácido 2-cianoacético (219 mg, 2,57 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (493 mg, 2,57 mmol) y trietilamina (0,71 mL, 5,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Después del lavado con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 55 (483 mg, rendimiento del 97 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,14-2,20 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,02 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,17 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,33 (dd, J=20,2, 18,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,19-4,32 (m, 4H), 6,40 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Etapa 5

Se añadió una solución en metanol de metóxido de sodio al 28 % (993 mg, 5,15 mmol) a una solución de metanol (2,5 mL) del compuesto 55 (497 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa de 2 mol/L de ácido clorhídrico (6 mL) y agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración, el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se extrajo de nuevo con agua saturada de bicarbonato de sodio. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico concentrado a una capa acuosa sometido a enfriamiento con hielo y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto 56 (340 mg, 75 %).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1,99-2,15 (m, 2H), 2,67 (d, J=17,3 Hz, 1H), 3,21 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,72 (q, J=8,9 Hz, 2H), 6,49 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H).

Etapa 6

Una solución dicloroetano (5 ml) de cloruro de fosforilo (0,152 ml, 1,69 mmol) y DMF (0,136 ml, 1,70 mmol) se añadió a una solución dicloroetano (5 ml) del compuesto 56 (500 mg, 1,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Después del lavado con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el

secado sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 57 (486 mg, rendimiento del 92 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,24-2,27 (m, 2H), 3,00 (d, J=18,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J=18,8 Hz, 1H), 4,17-4,35 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 6,42 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Etapa 7

Se añadieron clorhidrato de 2-hidrazinil-5-metilpiridina (51,4 mg, 0,32 mmol) y bicarbonato de sodio (56,3 mg, 0,67 mmol) a una solución de etanol (2 mL) del compuesto 57 (100 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 7 horas. A continuación, se añadió agua, seguida de la extracción con cloroformo. Después del lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 58 (77,6 mg, rendimiento del 63 %).

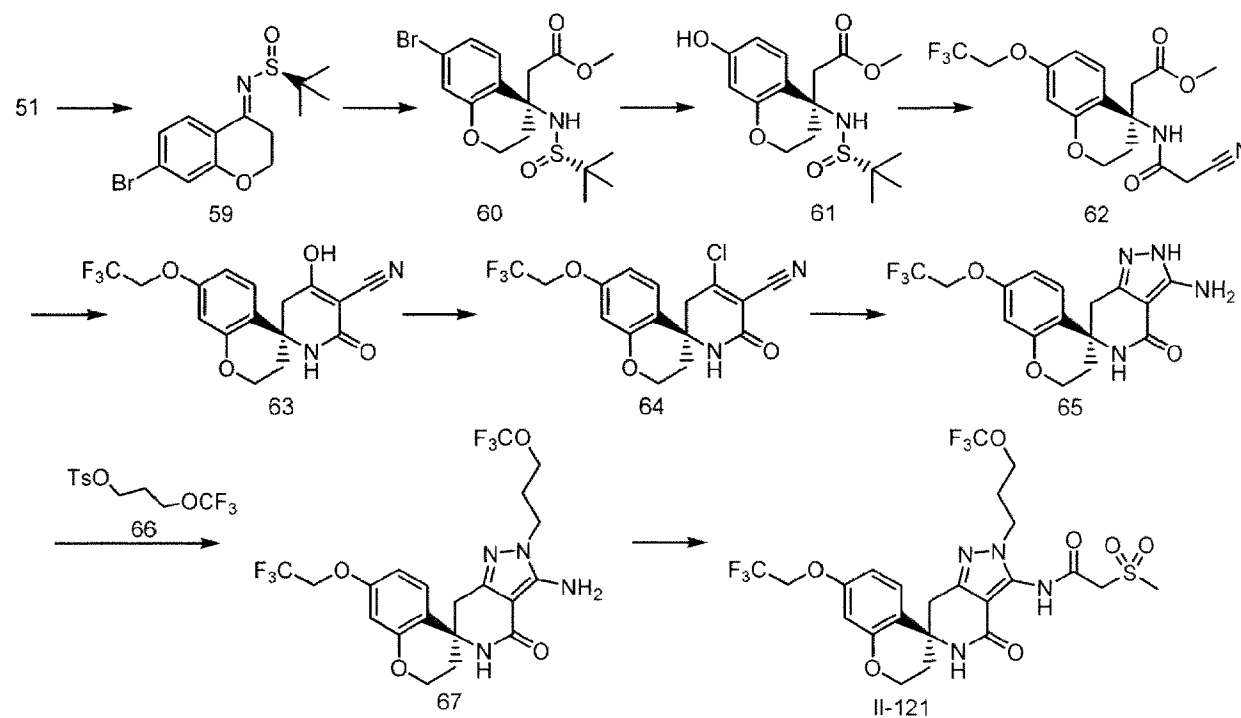
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,15-2,26 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,01 (d, J=16,2 Hz, 1H), 3,27 (d, J=16,2 Hz, 1H), 4,21-4,24 (m, 2H), 4,32 (q, J=8,1 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 6,42 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Etapa 8

A una solución de diclorometano (5 ml) del compuesto 58 (430 mg, 0,94 mmol), se añadieron una solución de diclorometano (3 ml) de cloruro de 2-(metanosulfonyl)acetilo (3,74 mmol) y piridina (0,303 ml, 3,74 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua a temperatura ambiente, seguida de la extracción con acetato de etilo y el resultante se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, gel de amino sílice) y se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 1-275 (320 mg, 59 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,19-2,31 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,11 (d, J=16,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,41 (d, J=16,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,33 (q, J=8,0 Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,44 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,30 (br-s, 1H), 11,19 (s, 1H).

Ejemplo 12



Etapa 1

(S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,03 g, 8,45 mmol) y tetraetoxititanio (3,22 mL, 6 mmol) se añadieron al compuesto 51 (1,75 g, 7,69 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, seguida de la extracción con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con solución acuosa saturada de

ES 2 974 287 T3

cloruro de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 59 (1,86 g, rendimiento del 73 %).

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (s, 9H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 4,28-4,41 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H).

Etapa 2

10 A una solución de hexametildisilazida de litio 1 mol/L/tetrahidrofurano (9,01 mL, 9,01 mmol), se añadieron tetrahidrofurano (15 mL) y acetato de metilo (0,72 mL, 9,01 mmol) a -78 °C y se agitaron durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de hexano de 1 mol/L de triisopropóxido de cloruro de titanio (11,3 mL, 11,3 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano (16 mL) del compuesto 59 (1,86 g, 5,63 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 15
15 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguida de la extracción con acetato de etilo y después de que la capa orgánica se lavó con agua, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 60 (2,07 g, rendimiento del 77 %).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (s, 9H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 2H), 2,78 (d, J=15,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J=15,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,43-4,49 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,3 Hz, 1H).

Etapa 3

25 Bis(pinacolato)diboro (341 mg, 1,34 mmol), acetato de potasio (359 mg, 3,66 mmol) y aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (19,9 mg, 0,024 mmol) se añadió a una solución de 1,4-dioxano (5 mL) del compuesto 60 (512 mg, 1,22 mmol), y después de tres repeticiones de reducción de presión y sustitución de nitrógeno, el calentamiento a reflujo se continuó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó un residuo obtenido por filtración de materia insoluble a través de celite y evaporación del disolvente a presión reducida con tetrahidrofurano (5 mL) y se añadieron solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (277 mg, 30
30 2,44 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L (0,244 mL, 0,244 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas. La solución de reacción se trató con tiosulfato de sodio pentahidratado (606 mg, 2,44 mmol), seguido de extracción con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con agua, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 61 (391 mg, rendimiento del 94 %).

35 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (s, 9H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,78 (d, J=15,9 Hz, 1H), 2,99 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 1H).

Etapa 4

40 Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (310 mg, 1,34 mmol) y carbonato de potasio (185 mg, 1,34 mmol) se añadieron a una solución de N,N-dimetilformamida (1,5 mL) del compuesto 61 (380 mg, 1,11 mmol) y después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó adicionalmente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y después de que la capa orgánica se lavó con agua, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución de clorhidrato de dioxano de 4 mol/L (0,557 mL, 2,23 mmol) a una solución de metanol (2 mL) del residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida y se añadió adicionalmente tolueno para evaporar el disolvente a presión reducida. A una solución de diclorometano (4 mL) del residuo obtenido, se añadieron ácido 2-cianoacético (161 mg, 1,89 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
50 etilcarbodiimida (363 mg, 1,89 mmol) y trietilamina (0,463 mL, 3,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto del compuesto 62.

Etapa 5

60 Se añadió hidruro de sodio al 60 % (270 mg, 6,75 mmol) a una solución de metanol (4 mL) del producto bruto del compuesto 62 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir una solución acuosa de 2 mol/L de ácido clorhídrico (3,34 mL, 6,68 mmol), el disolvente se evaporó a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de lavar la capa orgánica con agua, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 63 (324 mg, rendimiento del 82 %).

65 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1,99-2,13 (m, 2H), 2,65 (d, J=17,1 Hz, 1H), 3,19 (d, J=17,1 Hz, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,72 (q, J=8,9 Hz, 2H), 6,48 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H).

Etapa 6

5 N,N-dimetilformamida (63,5 mg, 0,869 mmol) y oxocloruro de fósforo (133 mg, 0,869 mmol) se añadieron a una suspensión de 1,2-dicloroetano (6,2 mL) del compuesto 63 (308 mg, 0,869 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto 64 (312 mg, rendimiento del 96 %).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,26 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,00 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,44 (1H, d, J=18,8 Hz), 4,15-4,29 (2H, m), 4,30 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,34 (1H, d, J=7,9 Hz), 5,83 (1H, s), 6,42 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,63 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8 Hz).

Etapa 7

15 Se añadió monohidrato de hidrazina (225 mg, 3,35 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (4 mL) del compuesto 64 (500 mg, 1,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 65 (432 mg, rendimiento del 87 %).

20 [M + H] = 369,00, condición de medición C

Etapa 8

25 El compuesto 66 (324 mg, 1,09 mmol) y carbonato de cesio (397 mg, 1,22 mmol) se añadieron a una solución de acetonitrilo (2 mL) del compuesto 65 (333 mg, 0,91 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 67 (137 mg, rendimiento del 31 %).

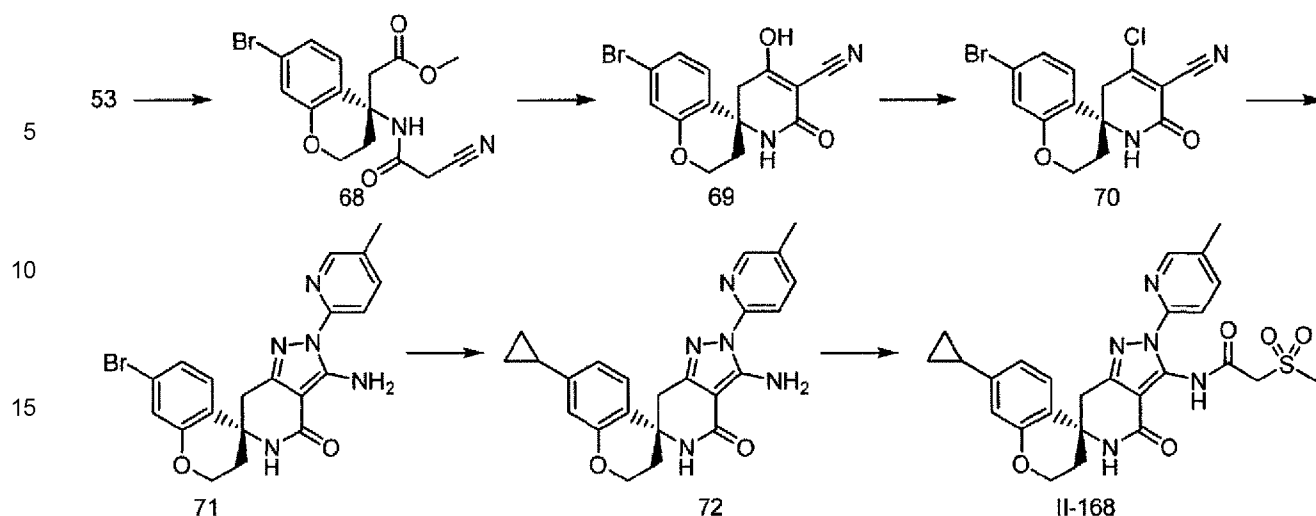
30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,14-2,26 (m, 4H), 2,93 (d, J=16,1 Hz, 1H), 3,21 (d, J=16,1 Hz, 1H), 3,97-4,03 (m, 4H), 4,19-4,21 (m, 2H), 4,32 (q, J=8,1 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,41 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Etapa 9

35 A una solución de tolueno (2 ml) del compuesto 67 (137 mg, 0,28 mmol), se añadieron ácido 2-(metanosulfonyl)acético (191 mg, 1,38 mmol) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,22 ml, 1,38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a temperatura ambiente, seguida de extracción con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y se pulverizó con metanol-agua para dar el compuesto 11-121 (82,4 mg, rendimiento del 49 %).

45 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,09-2,18 (m, 2H), 2,29-2,36 (m, 2H), 3,03 (d, J=16,3 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,31 (d, J=16,3 Hz, 1H), 3,99-4,35 (m, 10H), 5,92 (s, 1H), 6,40 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 9,56 (s, 1H).

Ejemplo 13



Etapa 1

Se añadió una solución de clorhidrato de dioxano de 4 mol/L (3,40 mL, 13,6 mmol) a una solución de metanol (60 mL) del compuesto 53 (5,50 g, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en tetrahidrofurano (60 mL) y se añadieron ácido 2-cianoacético (2,31 g, 27,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,22 g, 27,2 mmol) y trietilamina (7,54 mL, 54,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Después del lavado con agua, se realizó el secado sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 68 (4,80 g, rendimiento del 96 %).

Etapa 2

Se añadió una solución de metanol de metóxido de sodio de 1 mol/L (26,1 mL, 26,1 mmol) al compuesto 68 (4,80 g, 13,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de 1 mol/L de ácido clorhídrico (150 mL) a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración, el residuo obtenido se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 69 (3,75 g, 86 %).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,06-2,12 (2H, m), 2,71 (1H, d, J=17,5 Hz), 3,19 (1H, d, J=17,0 Hz), 4,12-4,17 (1H, m), 4,22-4,27 (1H, m), 7,01 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,91 (1H, s).

Etapa 3

DMF (4,64 mL, 59,7 mmol) y cloruro de fosforilo (0,61 mL, 6,56 mmol) se añadieron a una solución de dicloroetano (20 mL) del compuesto 69 (2,00 g, 5,97 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con cloroformo. Después del lavado con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 70 (1,03 g, rendimiento del 49 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,27 (br-s, 2H), 3,03 (d, J=18,6 Hz, 1H), 3,41 (d, J=18,8 Hz, 1H), 4,17-4,31 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,07-7,27 (m, 3H).

Etapa 4

Se añadieron clorhidrato de 2-hidrazinil-5-metilpiridina (135 mg, 0,85 mmol) y bicarbonato de sodio (148 mg, 1,77 mmol) a una solución de etanol (5 mL) del compuesto 70 (250 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo obtenido para pulverizarlo y así dar el compuesto 71 (237 mg, rendimiento del 76 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,15-2,29 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,03 (d, J=16,1 Hz, 1H), 3,24 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 7,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (br-s, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,19 (br-s, 1H).

5 Etapa 5

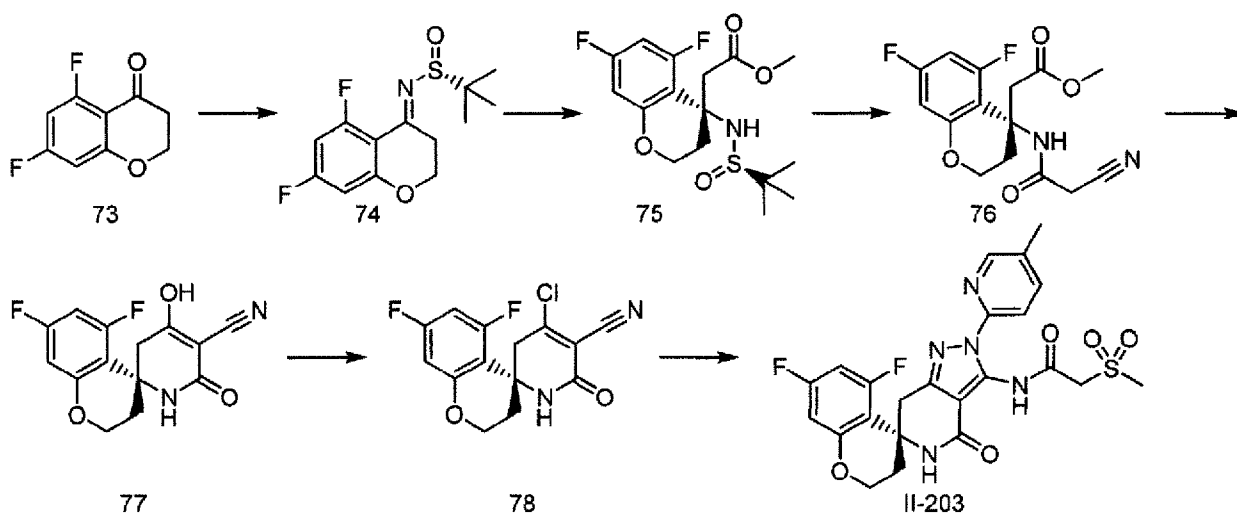
Se añadieron ciclopropiltrifluoroborato de potasio (101 mg, 0,68 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,148 g, 0,227 mmol) y carbonato de cesio (0,222 g, 0,681 mmol) a una solución de tolueno (2 mL) del compuesto 71 (100 mg, 0,23 mmol) y agua (0,4 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 72 (20,4 mg, rendimiento del 22 %).

15 Etapa 6

A una solución de diclorometano (1 ml) del compuesto 72 (20,4 mg, 0,051 mmol), se añadieron una solución de diclorometano (0,3 ml) de cloruro de 2-(metanosulfonyl)acetilo (0,20 mmol) y piridina (0,016 ml, 0,20 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas. A temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo y el resultante se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, gel de amino sílice) para dar el compuesto II-168 (14,2 mg, 54 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0,68-0,72 (m, 2H), 0,95-1,00 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,11 (d, J=16,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,42 (d, J=16,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,20-4,22 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=8,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,42(d, J=8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,81(d, J=8,4 Hz, 1H), 8,30(s, 1H), 11,17(s, 1H).

30 Ejemplo 14



50 Etapa 1

Se añadió tetraetoxititanio (0,654 mL, 3,12 mmol) a una solución de tolueno (2,5 mL) de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (631 mg, 5,21 mmol) y se añadió una solución de tolueno (2,5 mL) del compuesto 73 (384 mg, 2,08 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadieron solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo a la solución de reacción a temperatura ambiente y la materia insoluble se filtró, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 74 (428 mg, rendimiento del 72 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (s, 9H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 2H).

Etapa 2

A una solución de hexametildisilazida de litio 1 mol/L/tetrahidrofurano (2,23 mL, 2,23 mmol), se añadieron tetrahidrofurano (1 mL) y acetato de metilo (0,178 mL, 2,23 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitaron durante 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de triisopropóxido/hexano de 1 mol/L de cloruro de titanio (2,98 mL, 2,98 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano (1 mL) del compuesto 74 (428 mg, 1,49 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadieron una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y sal de Rochelle a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 75 (305 mg, rendimiento del 57 %).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 9H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,74 (d, $J=15,9\text{ Hz}$, 1H), 3,40 (d, $J=15,9\text{ Hz}$, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,36-6,47 (m, 2H).

Etapa 3

Se añadió una solución de clorhidrato de dioxano de 4 mol/L (0,44 mL, 1,77 mmol) a una solución de metanol (2,6 mL) del compuesto 75 (305 mg, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Después de que el disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 mL), y se añadieron ácido 2-cianoacético (108 mg, 1,27 mmol), HATU (482 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (0,29 mL, 2,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Después del lavado con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 76 (170 mg, rendimiento del 62 %).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2,08-2,14 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,96 (d, $J=14,7\text{ Hz}$, 1H), 3,26-3,33 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 6,35-6,44 (m, 2H), 7,51 (s, 1H).

Etapa 4

Se añadió una solución en metanol de metóxido de sodio de 1 mol/L (2,6 mL, 2,6 mmol) a metanol (4 mL) del compuesto 76 (393 mg, 1,21 mmol) y una solución de tetrahidrofurano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió una solución acuosa de 2 mol/L de ácido clorhídrico (1,3 mL) a la solución de reacción y se añadió metanol al residuo obtenido después de la concentración. La materia insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido para pulverizarlo y así dar el compuesto 77 (213 mg, 60 %).

RMN- ^1H ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 2,07-2,17 (m, 2H), 2,72 (d, $J=17,7\text{ Hz}$, 1H), 3,19 (d, $J=17,7\text{ Hz}$, 1H), 4,10-4,22 (m, 2H), 6,61 (br-d, $J=10,2\text{ Hz}$, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,89 (s, 1H).

Etapa 5

DMF (2,66 mL, 34,2 mmol) y cloruro de fosforilo (0,35 mL, 3,76 mmol) se añadieron a una solución de dicloroetano (10 mL) del compuesto 77 (1,0 g, 3,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con cloroformo. Después del lavado con agua saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 78 (413 mg, rendimiento del 39 %).

[M + H] = 310,95, condición de medición C

Etapa 6

Se añadieron clorhidrato de 2-hidrazinil-5-metilpiridina (30,8 mg, 0,19 mmol) y bicarbonato de sodio (34 mg, 0,40 mmol) a una solución de etanol (1 mL) del compuesto 78 (50 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo y después del lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se realizó el secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se añadieron una solución de diclorometano (1,0 ml) de cloruro de 2-(metanosulfonyl)acetilo (0,64 mmol) y piridina (0,052 ml, 0,64 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a temperatura ambiente, seguida de la extracción con acetato de etilo y el resultante se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, gel de amino sílice), y se pulverizó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 11-203 (52,7 mg, 41 %).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,19-2,26 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 4H), 2,99 (d, J=16,2 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,81 (d, J=16,2 Hz, 1H), 4,15-4,20 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 6,47-6,52 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,30 (br-s, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera.

5

Tabla 1

Núm.	Estructura	Núm.	Estructura
I-8		I-100	
I-9		I-104	
I-23		I-110	
I-67		I-122	
I-72		I-131	

Núm.	Estructura	Núm.	Estructura
I-97		I-133	

Tabla 2

I-163		I-193	
I-167		I-200	
I-168		I-212	
I-170		I-236	

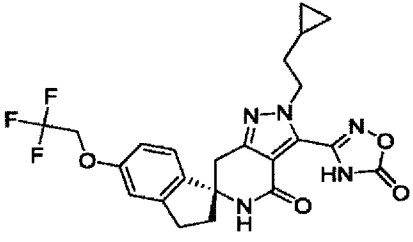
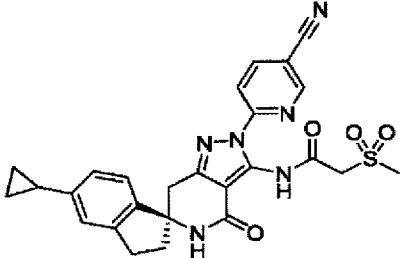
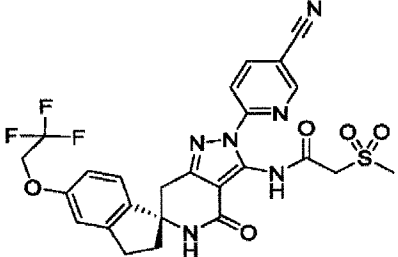
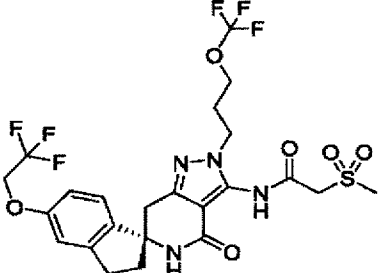
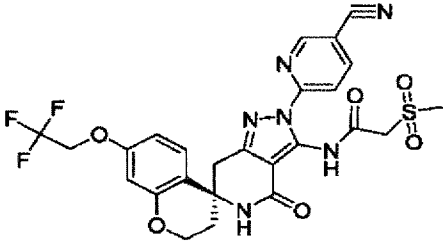
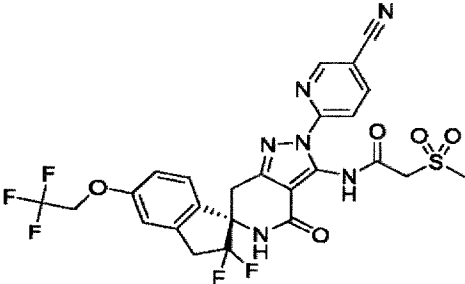
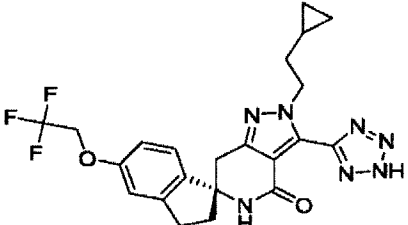
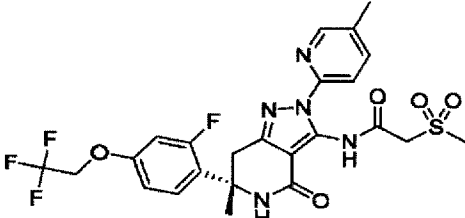
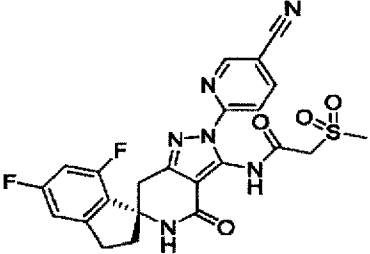
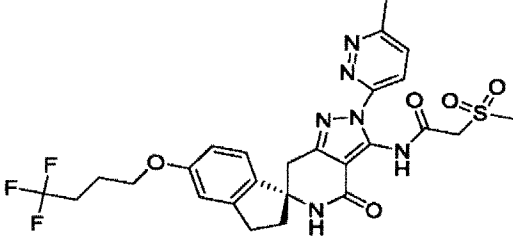
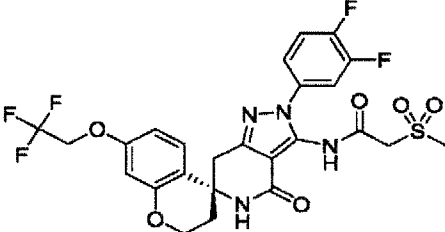
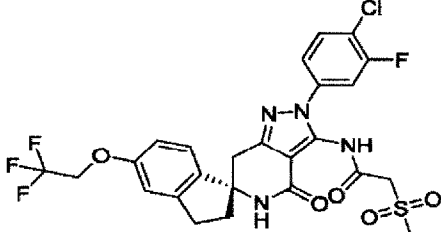
I-186		I-242	
I-190		I-253	

Tabla 3

I-276		II-87	
I-280		II-94	
I-284		II-103	
II-67		II-137	

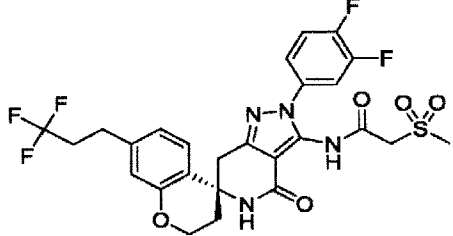
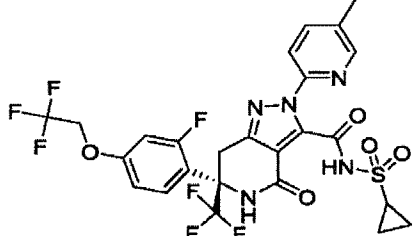
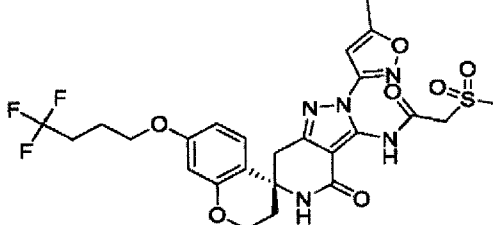
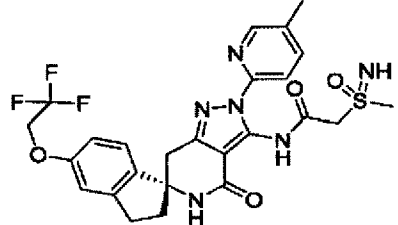
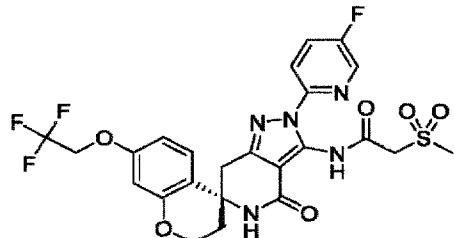
II-225		II-274	
II-233		II-276	

Tabla 5

II-295	
--------	---

Aunque no se determina la estructura estereoquímica, II-276 es un compuesto ópticamente activo que tiene estereoquímica diferente de la sulfoximina.

Los datos físicos de los compuestos se muestran a continuación.

En las tablas, "RT" indica tiempo de retención (minutos) en LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas), "MS" indica masa (M+H) en LC/MS y "Método de LCMS" indica cualquiera de las siguientes condiciones de medición para LC/MS.

[Condición de medición A]

Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18 (1,7 μm i.d.2,1 x 50 mm) (Waters)

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] es ácido fórmico al 0,1 % en solución acuosa y [B] es ácido fórmico al 0,1 % en solución de acetonitrilo.

Se realizó un gradiente lineal de 5 % a 100 % de disolvente [B] durante 3,5 minutos y el 100 % de disolvente [B] se mantuvo durante 0,5 minutos.

[Condición de medición B]

Columna: Shim-pack XR-ODS (2,2 μm , i.d.50 x 3,0 mm) (Shimadzu)

Velocidad de flujo: 1,6 mL/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm;

Fase móvil: [A] es ácido fórmico al 0,1 % en solución acuosa y [B] es ácido fórmico al 0,1 % en solución de acetonitrilo.

65

ES 2 974 287 T3

Gradiente: se realizó un gradiente lineal de 10 % a 100 % de disolvente [B] durante 3 minutos y el 100 % de disolvente [B] se mantuvo durante 0,5 minutos.

[Condición de medición C]

5

Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18 (1,7 μm i.d.2,1 x 50 mm) (Waters)

Velocidad de flujo: 0,55 mL/min

10

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] es ácido fórmico al 0,1 % en solución acuosa y [B] es ácido fórmico al 0,1 % en solución de acetonitrilo.

15

Gradiente: se realizó un gradiente lineal de 5 % a 100 % de disolvente [B] durante 3 minutos y luego el 100 % de disolvente [B] se mantuvo durante 0,5 minutos.

Tabla 49

Núm.	Método de LCMS	MS	Núm.	Método de LCMS	MS	Núm.	Método de LCMS	MS	Núm.	Método de LCMS	MS	Núm.	Método de LCMS	MS	Núm.	Método de LCMS	MS
I-8	B	541	I-122	C	600	I-193	C	583	II-67	C	601	II-174	B	599	II-273	A	587
I-9	C	478	I-131	B	585	I-200	C	518	II-72	A	587	II-201	A	587	II-274	A	636
I-23	C	578	I-133	B	574	I-212	C	583	II-87	C	611	II-202	A	576	II-276	A	563
I-67	C	568	I-163	C	568	I-236	C	564	II-93	C	617	II-214	A	561	II-295	C	584
I-72	C	581	I-167	B	575	I-242	C	517	II-94	C	570	II-225	C	599			
I-97	C	563	I-168	C	600	I-253	B	599	II-103	B	593	II-233	B	598			
I-100	C	579	I-170	C	635	I-276	C	599	II-137	B	601	II-238	A	550			
I-104	C	550	I-186	C	490	I-280	C	474	II-147	C	516	II-262	A	593			
I-110	B	567	I-190	C	575	I-284	C	513	II-151	C	576	II-270	A	592			

El análisis de RMN de cada ejemplo se realizó a 300 MHz mediante el uso de DMSO- d_6 o CDCl_3 .

45

Tabla 51

Núm.	RMN
I-8	RMN-1H (CDCl_3) δ : 0,00-0,02 (m, 2H), 0,39-0,44 (m, 2H), 0,61-0,68 (m, 1H), 1,76 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 4,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,28-4,34 (m, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H).
I-23	RMN-1H (CDCl_3) δ : 2,02-2,09 (m, 2H), 2,21-2,47 (m, 4H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,87-7,95 (dd, J = 13,1, 8,5 Hz, 2H), 8,48 (br-d, J = 5,0 Hz, 1H), 11,15 (s, 1H).
I-190	RMN-1H (CDCl_3) δ : 2,22-2,30 (m, 1H), 2,41-2,47 (dd, J = 12,3, 8,3 Hz, 1H), 2,90-3,21 (m, 7H), 4,18 (s, 2H), 4,35 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,78 (m, 1H), 10,73 (s, 1H).

60

Los ejemplos de prueba biológica para los compuestos de la presente invención y los ejemplos de referencia se describen a continuación.

65

Ejemplo de preparación 1: Preparación de MGAT2 humano recombinante

Se insertó en pFastBac (de Invitrogen) un gen MGAT2 humano de longitud completa al que se había añadido una etiqueta Flag en el extremo N terminal. Se produjo un baculovirus recombinante según el protocolo para un sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (producido por Invitrogen) y se infectaron células Sf-9 con el mismo. Las células se recogieron y se sometieron a sonicación, y después la fracción de membrana se recogió mediante centrifugación. El análisis de transferencia Western con un anticuerpo anti-Flag se realizó para la fracción de membrana para confirmar la expresión y la fracción de membrana se utilizó como una solución de enzima MGAT2 humana recombinante.

Ejemplo de prueba 1: Medición de la actividad inhibitora de MGAT2 humana

Cada una de las soluciones de los compuestos de la presente invención o los ejemplos de referencia en DMSO se dividieron en alícuotas en porciones de 0,2 µL en una microplaca de poliestireno de 384 pocillos producida por Corning Incorporated y 5 µL de una solución de enzima preparada con un tampón de ensayo (tampón de fosfato 100 mmol/L (pH 7,4) que contiene 2 mmol/L de DTT) y 5 µL de una solución de sustrato (tampón de fosfato 100 mmol/L (pH 7,4), 30 µmol/L de 2-oleoilglicerol, 10 µmol/L de oleoil-CoA) se añadieron a la misma, y el resultante se agitó y centrifugó, y se incubó en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción enzimática, se añadieron 50 µL de una solución de inactivación (que contenía 0,2 µmol/L de dioleína-d5, 0,4 % de ácido fórmico y 50 % de isopropanol) que contenían el patrón interno (IS) para terminar la reacción, y el resultante se selló en una placa producida por Shimadzu GLC Ltd., y luego se agitó y centrifugó, y la medición se realizó utilizando un método de ionización por electropulverización con un espectrómetro de masas RapidFire360 y Agilent 6550 Q-TOF. Se detectaron dioleína como producto de reacción (P) de 2-oleoilglicerol como sustrato y un ion aducto de amonio del IS, y se calculó la relación de intensidad máxima, P/IS a partir de las alturas máximas para evaluar la actividad inhibitora. Las actividades inhibitoras con/sin adición de enzima se definieron como Control (+)/Control (-), respectivamente, y los % de inhibición respectivos se definieron como 0 % de inhibición y 100 % de inhibición. La actividad inhibitora se calculó a partir de la fórmula siguiente con TIBCO Spotflier (producido por TIBCO Software Inc.):

$$\text{Actividad inhibitora (\%)} = [1 - \{\text{Muestra} - \text{Control (-)}\} / \{\text{Control (+)} - \text{Control (-)}\}] * 100$$

donde Muestra indica una relación de intensidad máxima: P/IS, cuando se añadió el compuesto de la presente invención o compuesto de referencia

Los resultados de la actividad inhibitora de los compuestos de la presente invención y los ejemplos de referencia se muestran en la siguiente tabla. CI₅₀ (nM) en las tablas indica una concentración que muestra una inhibición enzimática del 50 %.

Tabla 52

Núm.	CI ₅₀ (nM)	Núm.	CI ₅₀ (nM)	Núm.	CI ₅₀ (nM)	Núm.	CI ₅₀ (nM)	Núm.	CI ₅₀ (nM)	Núm.	CI ₅₀ (nM)	Núm.	CI ₅₀ (nM)
I-8	2,78	I-97	6,9	I-168	5,9	I-253	1,4	II-94	3,81	II-202	9,13	II-274	6,67
I-9	70	I-100	32	I-170	5,1	I-275	2	II-103	1,61	II-203	2,98	II-276	2,2
I-10	59	I-104	12	I-186	7,6	I-276	4,4	II-121	2,91	II-214	26,3	II-295	<1
I-12	21	I-110	10	I-190	2,9	I-280	48	II-137	4,79	II-225	1,14		
I-23	6,5	I-122	1,8	I-193	6,1	I-284	9,35	II-147	4,92	II-233	0,224		
I-24	8,82	I-131	5,2	I-200	5,6	II-67	2,64	II-151	2,05	II-238	15		
I-34	18	I-133	14	I-212	6,9	II-72	3,69	II-168	1,88	II-262	8,83		
I-67	7	I-163	3,6	I-236	2,8	II-87	2,63	II-174	2,16	II-270	1,26		
I-72	8,3	I-167	3,3	I-242	3,6	II-93	1,21	II-201	12,1	II-273	14		

Ejemplo de prueba 2: Ensayo de estabilidad del metabolismo

Utilizando microsomas hepáticos humanos agrupados disponibles comercialmente, se hizo reaccionar el compuesto de la presente invención o el compuesto de referencia durante un tiempo constante, se calculó la tasa restante comparando una muestra reaccionada y una muestra sin reaccionar, por lo que se evaluó un grado de metabolismo del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia en el hígado.

Se realizó una reacción (reacción oxidativa) a 37 °C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/L de NADPH en 0,2 mL de un tampón (50 mmol/L de Tris-HCl pH 7,4, 150 mmol/L de cloruro de potasio, 10 mmol/L de cloruro de magnesio) que contenía 0,5 mg de proteína/mL de microsomas hepáticos humanos. Después de la

reacción, se añadieron 50 µL de la solución de reacción a 100 µL de una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezcló y se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de la presente invención o compuesto de referencia en el sobrenadante se cuantificó mediante LC/MS/MS y se calculó una cantidad restante del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia después de la reacción, por lo que se dejó que una cantidad de compuesto en el tiempo de reacción de 0 minutos fuera del 100 %. (Resultado) La tasa restante se mostró a 0,5 µmol/L del compuesto de prueba.

Tabla 54

Núm.	Tasa restante (%)	Núm.	Tasa restante (%)	Núm.	Tasa restante (%)	Núm.	Tasa restante (%)	Núm.	Tasa restante (%)
II-94	98,4	II-225	104	I-8	102	I-190	96,6	I-170	100
II-103	95,6	II-233	94,7	I-10	1,88	I-253	76,8	I-236	87,6
II-121	89,7	II-270	99,9	I-12	96,8	I-276	90,4	I-67	89
II-151	82,6	II-276	98,2	I-23	98,7	I-275	91,8	II-202	98,7
II-168	91,6	II-295	102	I-24	78,2	I-212	62,6	I-167	89
II-174	99,9	II-203	104	I-34	87,6	II-93	103	I-200	94

Ejemplo de prueba 3: Ensayo de solubilidad

La solubilidad del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia se determinó en condiciones de adición de DMSO al 1 %. Se preparó una solución de 10 mmol/L del compuesto con DMSO y se añadieron 6 µL de la solución del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia a 594 µL de jugo intestinal artificial de pH 6,8 (11,8 mL de solución de prueba de NaOH 0,2 mol/L y agua se añadieron a 250 mL de solución de prueba de dihidrogenofosfato de potasio 0,2 mol/L para llegar a 1000 mL). La mezcla se dejó reposar durante 16 horas a 25 °C y la mezcla se filtró al vacío. El filtrado se diluyó dos veces con metanol/agua = 1/1 (V/V) y la concentración del compuesto en el filtrado se midió con HPLC o LC/MS/MS mediante el método de calibración absoluta.

(Resultado)

Tabla 55

Núm.	Solubilidad (µmol/L)	Núm.	Solubilidad (µmol/L)	Núm.	Solubilidad (µmol/L)	Núm.	Solubilidad (µmol/L)	Núm.	Solubilidad (µmol/L)
II-94	>50	II-225	45,1	I-8	>50	I-190	>50	I-170	>50
II-103	>50	II-233	>50	I-10	15,8	I-253	>50	I-236	>50
II-121	>50	II-270	>50	I-12	25,9	I-276	>50	I-67	>50
II-151	>50	II-276	>50	I-23	48,2	I-275	>50	II-202	>50
II-168	>50	II-295	>50	I-24	>50	I-212	>50	I-167	>50
II-174	32,4	II-203	>50	I-34	36,6	II-93	>50	I-200	>50

Ejemplo de prueba 4: Ensayo de fototoxicidad

Como ensayo de fototoxicidad in vitro, se llevó a cabo una prueba de fotohemólisis de eritrocitos (Wolfgang J. W. Pepe y col., ATLA29, 145-162, 2001), que era un método de evaluación que utiliza el efecto de las biomembranas y la fotoperoxidación como índices. En este método, una solución del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia se preparó con dimetilsulfóxido como medio, al cual se añadió una solución de eritrocitos de oveja en una relación de 2,5 % (v/v) con respecto a la solución preparada y se utilizó la solución mixta así obtenida (concentración: 0,1 a 0,0008 %). La solución mezclada se añadió a dos microplacas y una de las microplacas preparadas se irradió con luz en regiones UVA y UVB (10 J/cm², 290 a 400 nm) utilizando una lámpara de fluorescencia ultravioleta (lámpara GL20SE, SANKYO DENKI Co., Ltd. y lámpara FL20S-BLB, Panasonic Corporation) y se sometieron a centrifugación junto con la microplaca sin irradiación con luz, y luego se midió la absorbancia (540 nm o 630 nm) del sobrenadante. Para determinar dos índices (efecto de biomembranas y fotoperoxidación) para la evaluación de la fototoxicidad, la absorbancia del medio se restó de la absorbancia obtenida del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia para cada uno de los casos con y sin irradiación con luz, y los valores así calculados se utilizaron para los cálculos posteriores. Con respecto al efecto de las biomembranas, se determinó una tasa de fotohemólisis a partir de la diferencia de absorbancia (540 nm) entre el caso con irradiación con luz y el

caso sin irradiación con luz, y con respecto a la fotoperoxidación, se determinó el cambio en la absorbancia (630 nm) entre el caso con irradiación con luz y el caso sin irradiación con luz. En el cálculo de la tasa de fotohemólisis, la absorbancia (540 nm) obtenida de una solución de eritrocito de oveja al 2,5 % (v/v) que se había sometido a hemólisis forzada con agua destilada se definió como el 100 % de tasa de fotohemólisis y se utilizó como referencia. Se consideró que era (-) cuando la tasa de fotohemólisis fue inferior al 10 % y el cambio en la absorbancia a 630 nm fue inferior a 0,05. Se consideró que era (+) cuando la tasa de fotohemólisis fue del 10 % o más y el cambio en la absorbancia a 630 nm fue de 0,05 o más.

(Resultado)

Compuesto I-34: (-)

Ejemplo de prueba 5: Ensayo de citotoxicidad

Las células después de exponerse al compuesto se contaron automáticamente utilizando el analizador de imágenes de células Toxinsight (Thermo Fisher Scientific) para evaluar la citotoxicidad del compuesto de la presente invención.

Se sembraron células HepG2 (derivadas de células de cáncer de hígado humano) en una placa de 384 pocillos a 60000 células/mL y se añadió una solución del compuesto a cada pocillo después de 24 horas. La solución del compuesto fue una solución del compuesto de la presente invención en DMSO (dilución de cinco etapas desde una concentración máxima de 50 $\mu\text{mol/L}$ hasta una concentración mínima de aproximadamente 3,1 $\mu\text{mol/L}$ en una relación de 2 veces), y una solución que consistía solo en DMSO se utilizó como control negativo, y se utilizó una solución de camptotecina como control positivo. La solución del compuesto de la presente invención en DMSO, la solución de control negativo o la solución de control positivo se añadió a cada pocillo. Después de 71 horas, se añadió una solución de Hoechst 33342 diluida con solución tampón de fosfato de Dulbecco (D-PBS) hasta una concentración final de 1 $\mu\text{g/mL}$ a cada pocillo, y la tinción nuclear se realizó en una incubadora a 37 °C y 5 % CO_2 durante 1 hora. Después de la tinción, el resultante se fijó con paraformaldehído al 4 % en una incubadora de CO_2 a 37 °C durante 20 minutos. Finalmente, los pocillos se lavaron por D-PBS tres veces, y los núcleos con desarrollo de fluorescencia se contaron para cada pocillo mediante el uso de un Toxinsight (Thermo Fisher Scientific). Se asignaron cuatro pocillos a una concentración y se calcularon el valor medio y la variación (SD) de los recuentos de núcleo (recuentos de células para las cuales no se encontró toxicidad) en los cuatro pocillos. Se realizó una comparación con el grupo de control negativo y se calculó una concentración de exposición al compuesto (CI_{50}) a la que se redujo el valor medio hasta menos del 50 % del valor medio para el control negativo. Un valor de CI_{50} más pequeño se calificó como un mayor riesgo de citotoxicidad.

Ejemplo de prueba 6: Ensayo de efecto antiobesidad

El efecto antiobesidad del compuesto de la presente invención se examinó mediante el uso de ratones C57BL/6j (ratones DIO) provistos de una dieta rica en grasas (TestDiet; 58Y1).

Se adquirieron ratones C57BL/6j machos de cinco semanas de edad (CLEA Japan, Inc.) y se cultivaron con una dieta rica en grasas en ciclos de luz-oscuridad de 12 horas durante 4 semanas para producir ratones DIO. Se administró un medio (0,5 % de HPMC) dos veces al día a partir de 3 semanas antes de la administración del compuesto. La aleatorización se realizó para agrupar ($n = 7$) según el peso corporal y el cambio en el consumo de alimentos durante el período de administración para el acondicionamiento. La administración oral forzada del compuesto de ejemplo o un medio (0,5 % de HPMC) se realizó dos veces al día desde el día 1 al día 28. El peso corporal y el consumo de alimentos se midieron todos los días. La disección se realizó el día 28 y se llevó a cabo la medición del peso de la grasa epididimaria y una prueba bioquímica para la sangre extraída.

Ejemplo de prueba 7: Ensayo de inhibición de CYP

Utilizando microsomas hepáticos humanos agrupados comercialmente disponibles y empleando, como marcadores, O-desetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenadina (CYP3A4) como reacciones típicas del metabolismo del sustrato de las cinco formas principales de enzimas CYP humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó el grado inhibitor de cada cantidad de producción de metabolitos por el compuesto de la presente invención.

Las condiciones de reacción son las siguientes: sustrato, 0,5 $\mu\text{mol/L}$ de etoxiresorufina (CYP1A2), 100 $\mu\text{mol/L}$ de tolbutamida (CYP2C9), 50 $\mu\text{mol/L}$ de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 $\mu\text{mol/L}$ de dextrometorfano (CYP2D6), 1 $\mu\text{mol/L}$ de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; enzima, microsomas hepáticos humanos agrupados 0,2 mg de proteína/mL; concentraciones del compuesto de la presente invención, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (cuatro puntos).

Como solución de reacción, cada cinco tipos de sustratos, microsomas hepáticos humanos o compuesto de la presente invención en 50 mmol/L de tampón Hepes se añadieron a una placa de 96 pocillos en la composición descrita anteriormente, y se añadió NADPH, como cofactor para iniciar las reacciones de metabolismo. Después de la

incubación a 37 °C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (V/V) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó la resorufina (metabolito CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador de múltiples marcadores fluorescente o LC/MS/MS, y el hidróxido de tolbutamida (metabolito CYP2C9), el hidróxido de mefenitoína 4' (metabolito CYP2C19), el dextrorfanol (metabolito CYP2D6) y el alcohol terfenadina (metabolito CYP3A4) se cuantificaron mediante LC/MS/MS.

Se adoptó como control (100 %) la adición de solo DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco a un sistema de reacción. Se calculó la actividad restante (%). CI_{50} se calculó mediante la presunción inversa por un modelo logístico mediante el uso de la concentración y una tasa de inhibición.

(Resultado)

Compuesto II-103: cinco tipos >20 $\mu\text{mol/L}$

Ejemplo de prueba 8: Ensayo BA

Materiales y métodos para los experimentos para evaluar la absorción oral

(1) Animales: se utilizaron ratones o ratas SD.

(2) Condiciones de tratamiento: se permitió que los ratones o ratas SD ingirieran libremente alimentos sólidos y agua del grifo esterilizada.

(3) Ajuste de dosificación y grupos: la administración oral y la administración intravenosa se realizaron con una dosificación predeterminada. El agrupamiento se estableció como sigue. (modificación de dosificación por compuesto)

Administración oral: 1 a 30 mg/kg (n = 2 a 3)

Administración intravenosa: 0, 5 a 10 mg/kg (n = 2 a 3)

(4) Preparación de solución de administración: la administración oral se realizó en forma de suspensión o solución. La administración intravenosa se realizó después de la solubilización.

(5) Vías de administración: la administración oral se realizó obligatoriamente en el estómago mediante sonda oral. La administración intravenosa se realizó desde la vena caudal o la vena femoral mediante jeringas con aguja.

(6) Elementos de evaluación: la sangre se recogió con el tiempo y la concentración en plasma del compuesto de la presente invención o el compuesto de referencia se midió mediante LC/MS/MS.

(7) Análisis estadístico: con respecto a la transición de la concentración plasmática del compuesto de la presente invención o el compuesto de referencia, el área bajo la curva de concentración en plasma y tiempo (AUC) se calculó mediante el programa de mínimos cuadrados no lineales WinNonlin (marca registrada), y la biodisponibilidad (BA) del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia se calculó a partir de las AUC del grupo de administración oral y el grupo de administración intravenosa.

(Resultado)

Compuesto II-94: 73 %

Ejemplo de prueba 9: Ensayo MBI de CYP3A4 (MDZ)

El ensayo MBI de CYP3A4 (MDZ) es una prueba de investigación del potencial de inhibición basado en el mecanismo (MBI) en CYP3A4 mediante la mejora del grado inhibitorio de una reacción metabólica causada por el compuesto de la presente invención. La inhibición de CYP3A4 se evaluó mediante el uso de microsomas hepáticos humanos agrupados mediante la reacción de 1-hidroxilación de midazolam (MDZ) como una reacción de marcador.

Las condiciones de reacción son las siguientes: sustrato, 10 $\mu\text{mol/L}$ de MDZ; tiempo de reacción previo, 0 o 30 minutos; tiempo de reacción del sustrato, 2 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; contenido en proteínas de microsomas hepáticos humanos agrupados, en un tiempo de reacción previo 0,5 mg/mL, en el tiempo de reacción 0,05 mg/mL (con una dilución de 10 veces); concentraciones del compuesto de la presente invención, en el tiempo de reacción previo 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (cuatro puntos).

Se añadieron microsomas hepáticos humanos agrupados y una solución del compuesto de la presente invención en tampón K-Pi (pH 7,4) como una solución de reacción previa a una placa de 96 pocillos en la composición de la reacción previa. Una parte de la solución de reacción previa se transfirió a otra placa de 96 pocillos y se diluyó 1/10 mediante tampón K-Pi que contenía un sustrato. Se añadió NADPH como cofactor para iniciar una reacción como una reacción

de marcador (sin reacción previa). Después de un tiempo predeterminado de reacción, se añadió una solución de metanol/acetronitrilo=1/1 (V/V) para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una solución de reacción previa restante para iniciar una reacción previa (con reacción previa). Después de un tiempo predeterminado de una reacción previa, se transfirió una parte a otra placa y se diluyó 1/10 con tampón K-Pi que contenía un sustrato para iniciar una reacción como una reacción de marcador. Después de un tiempo predeterminado de reacción, se añadió una solución de metanol/acetronitrilo = 1/1 (V/V) para detener la reacción. La placa sobre la que se había realizado cada reacción índice se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos y, posteriormente, se cuantificó el midazolam 1-hidroxiado en el sobrenadante mediante LC/MS/MS.

La muestra que añade DMSO como disolvente a un sistema de reacción en lugar de una solución que disuelve el compuesto de la presente invención se adoptó como control (100 %). La actividad restante (%) se calculó en cada concentración del compuesto de la presente invención en comparación con un control y el valor CI se calculó por presunción inversa mediante un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición. La CI en la preincubación 0 min/CI en la preincubación 30 min se definió como un valor de CI desplazada, y el caso en el que la CI desplazada fue de 1,5 o más se consideró positivo, y el caso en el que la CI desplazada fue 1,0 o menos se consideró negativo.

(Resultado)

Compuesto II-103: Negativo

Ejemplo de prueba 10: Ensayo de solubilidad en polvo

La cantidad apropiada del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia se puso en recipientes adecuados. 200 μ L de solución de JP-1 (se añadió agua a 2,0 g de cloruro de sodio y 7,0 mL de ácido clorhídrico para llegar a 1000 mL), 200 μ L de solución de JP-2 (se añadieron 500 mL de agua a 500 mL de tampón fosfato (pH 6,8)) o solución de taurocolato de sodio (TCA)/JP-2 de 20 mmol/L (la solución de JP-2 se añadió a 1,08 g de TCA para llegar a 100 mL) se añadió de forma independiente a cada recipiente. Cuando la cantidad total se disolvió después de añadir el reactivo de prueba, el compuesto de la presente invención o compuesto de referencia se añadió apropiadamente. Después de sellar y agitar a 37 °C durante 1 hora, se filtra la solución y se añaden 100 μ L de metanol a 100 μ L de cada filtrado para diluir dos veces. La velocidad de dilución se cambia según sea necesario. Después de comprobar que no había burbujas ni depósitos, el recipiente se selló y se agitó. El compuesto de la presente invención o el compuesto de referencia se midió utilizando HPLC mediante el método de curva de calibración absoluta.

(Resultado)

Compuesto 11-94: Disolución de JP-2: 3,4 μ mol/L

Ejemplo de prueba 11: Ensayo de fluctuación Ames

Se evaluó la mutagénesis del compuesto de la presente invención o del compuesto de referencia.

Se inocularon 20 μ L de bacilo tifoidea de rata almacenado por congelación (cepa de Salmonella typhimurium TA98, cepa TA100) en 10 mL de un medio nutritivo líquido (caldo nutritivo Oxoid al 2,5 % n.º 2), y este se cultivó antes de agitar a 37 °C durante 10 horas. Se centrifugaron 8,0 mL de una solución bacteriana de la cepa TA98 (2000 x g, 10 minutos) para eliminar la solución de cultivo. La bacteria se suspendió en 8,0 mL de un tampón Micro F (K₂HPO₄: 3,5 g/L, KH₂PO₄: 1 g/L, (NH₄)₂SO₄: 1 g/L, citrato trisódico dihidratado: 0,25 g/L, MgSO₄ · 7H₂O: 0,1 g/L), la suspensión se añadió a 120 mL de un medio de exposición (tampón Micro F que contenía biotina: 8 μ g/mL, histidina: 0,2 μ g/mL, glucosa: 8 mg/mL). La cepa TA100 se añadió a 120 mL del medio de exposición en relación con 3,1 mL de la solución bacteriana para preparar una solución bacteriana de prueba. Cada 12 μ L de solución de DMSO del compuesto de la presente invención o compuesto de referencia (dilución de varias etapas desde una dosis máxima de 50 mg/mL a una relación de 2 a 3 veces), DMSO como control negativo y 50 μ g/mL de solución de 4-nitroquinolina-1-óxido DMSO para la cepa TA98, 0,25 μ g/mL de solución de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida DMSO para la cepa TA100 bajo la condición de no activación del metabolismo, 40 μ g/mL de solución de 2-aminoantraceno DMSO para la cepa TA98, 20 μ g/mL de solución de 2-aminoantraceno DMSO para la cepa TA100 bajo la condición de activación del metabolismo como control positivo y 588 μ L de la solución bacteriana de prueba (una solución mixta de 498 μ L de la solución bacteriana de prueba y 90 μ L de la mezcla S9 en la condición de activación del metabolismo) se mezclaron, y se cultivó con agitación a 37 °C durante 90 minutos. Se mezclaron 230 μ L de la solución bacteriana expuesta al compuesto de la presente invención o compuesto de referencia con 1150 μ L de un medio indicador (tampón Micro F que contenía biotina: 8 μ g/mL, histidina: 0,2 μ g/mL, glucosa: 8 mg/mL, púrpura de bromo cresol: 37,5 μ g/mL), cada 50 μ L se dispensó en una microplaca de 48 pocillos/dosis y esta se sometió a cultivo estacionario a 37 °C durante 3 días. Dado que un pocillo que contiene una bacteria que había obtenido la capacidad de proliferación por mutación de un gen enzimático de síntesis de aminoácidos (histidina) se vuelve de púrpura a amarillo debido a un cambio de pH, se contó el pocillo de proliferación de bacterias que se había vuelto amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evaluó comparando con un grupo de control negativo. (-) y (+) significa mutagenicidad negativa y positiva, respectivamente.

(Resultado)

Compuesto I-24: (-)

5 Ejemplo de prueba 12: ensayo de hERG

10 Con el fin de evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT de electrocardiograma del compuesto de la presente invención, los efectos del compuesto de la presente invención en la corriente K^+ rectificadora retardada (I_{Kr}), que desempeña un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, se estudió utilizando células CHO que expresan el canal de gen relacionado con el éter-a-go-go humano (hERG).

15 Después de que se retuvo una célula a un potencial de membrana de -80 mV mediante un método de sujeción de parche de célula completa mediante el uso de un sistema de sujeción de parche automatizado (QPatch; Sophion Bioscience A/S), se indujo I_{Kr} mediante la aplicación de un potencial de fuga de -50 mV seguido de estimulación de impulso de despolarización a 20 mV durante 2 segundos y, además, se registró la estimulación de impulso de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Después de que la corriente generada se estabilizó, la solución extracelular (NaCl: 145 mmol/L, KCl: 4 mmol/L, $CaCl_2$: 2 mmol/L, $MgCl_2$: 1 mmol/L, glucosa: 10 mmol/L, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico): 10 mmol/L, pH = 7,4), en la que el compuesto de la presente invención se había disuelto en una concentración objetiva, se aplicó a la célula a temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del registro de I_{Kr} , se midió un valor absoluto de la corriente máxima de cola en base al valor de corriente en el potencial de membrana en reposo utilizando un software de análisis (Falster Patch; Sophion Bioscience A/S). Además, el % de inhibición de la corriente máxima de cola para el compuesto de la presente invención con respecto a la corriente máxima de cola después de la aplicación del vehículo se calcula para evaluar la influencia del compuesto de la presente invención en I_{Kr} . (Resultado) El % de inhibición se mostró a 10 μ mol/L de compuesto de prueba.

25 Compuesto 1-253: 6,9 %

Ejemplo de formulación

30 El compuesto de la presente invención puede administrarse como una composición farmacéutica por cualquier vía convencional, en particular, enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos, gránulos o cápsulas que contienen excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y similares e ingredientes activos. Las composiciones para inyección pueden ser soluciones o suspensiones, pueden esterilizarse y pueden contener conservantes, estabilizadores, agentes tamponantes y similares.

40 [Aplicabilidad industrial]

45 Dado que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de MGAT2, son útiles como medicamento para enfermedades asociadas a MGAT2 que incluyen obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiper-VLDL-trigliceridemia, hipergrasacidemia, diabetes mellitus y arteriosclerosis.

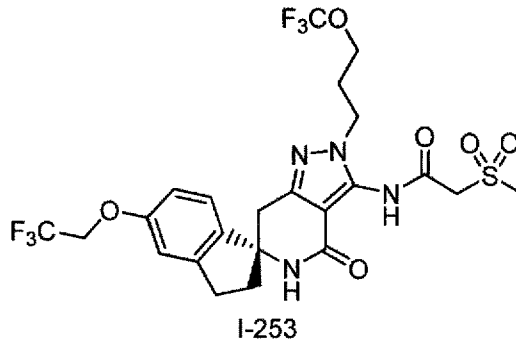
REIVINDICACIONES

1. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

5

10

15

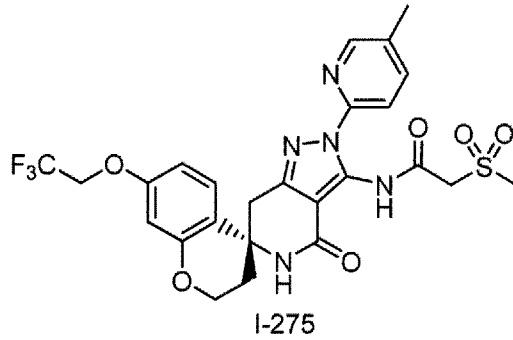


2. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

20

25

30



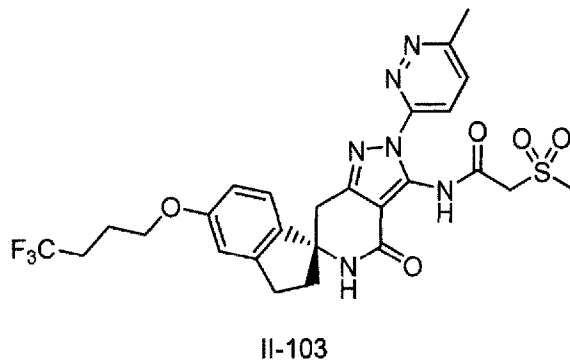
35

3. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

40

45

50



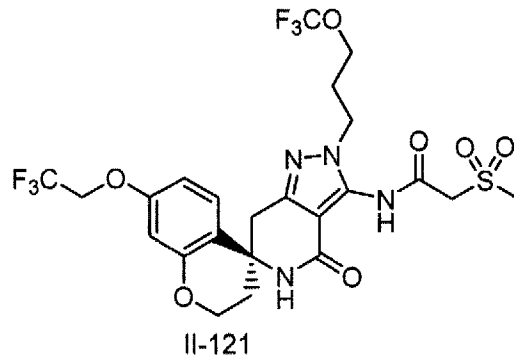
4. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

55

60

65

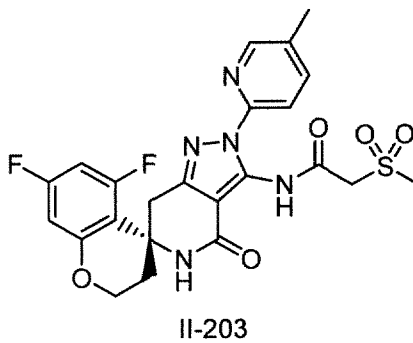
5



10

5. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

20

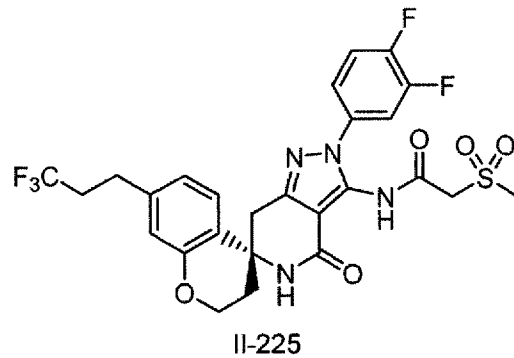


25

30

6. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

35

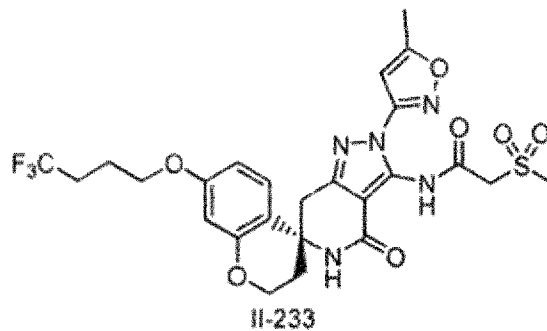


40

45

7. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

50



55

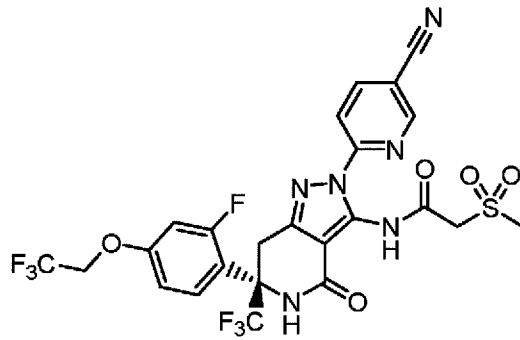
60

8. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

65

5

10



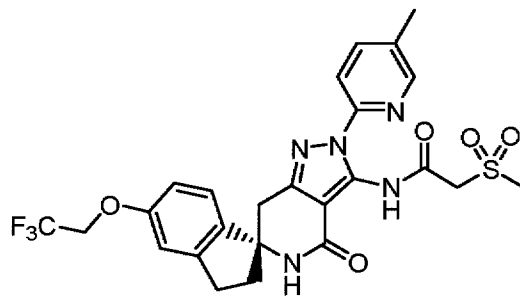
15

I-170

9. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

20

25



30

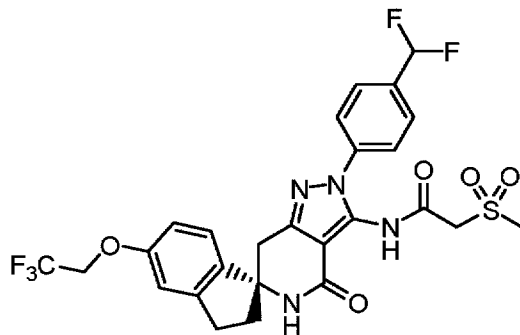
I-236

10. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:

35

40

45



50

II-174

11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hiper-VLDL-trigliceridemia, la hipergrasacidemia, la diabetes mellitus o la arteriosclerosis.
13. Compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hiper-VLDL-trigliceridemia, la hipergrasacidemia, la diabetes mellitus o la arteriosclerosis.

60

65