



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 601**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4015 (2006.01)

C07D 207/27 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854586 .4**

96 Fecha de presentación : **16.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1830840**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Derivados de cicloalquil-lactama como inhibidores del 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1.**

30 Prioridad: **21.12.2004 US 637895 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Aicher, Thomas, Daniel;**
Chicarelli, Mark, Joseph;
Hinklin, Ronald, Jay;
Tian, Hongqi y
Wallace, Owen, Brendan

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 308 601 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).

ES 2 308 601 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de cicloalquil-lactama como inhibidores del 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. n° 60/637.895 presentada el 21 de diciembre de 2004.

10 La diabetes se produce por múltiples factores y se caracteriza de la forma más sencilla por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en el estado en ayunas. Hay dos formas generalmente reconocidas de diabetes: diabetes de tipo 1, o diabetes melitus insulino dependiente (DMID), en la que los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa, y diabetes de tipo 2, o diabetes melitus no insulino dependiente (DMNID), en la que los pacientes producen insulina e incluso presentan hiperinsulinemia (niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso elevados en comparación con sujetos no diabéticos), mientras que al mismo tiempo demuestran hiperglucemia. La diabetes de tipo 1 se trata normalmente con insulina exógena administrada mediante inyección. Sin embargo, los diabéticos de tipo 2 desarrollan frecuentemente “resistencia a la insulina”, de forma que el efecto de la insulina en la estimulación del metabolismo de la glucosa y lípidos se reduce en los principales tejidos sensibles a la insulina, concretamente, músculo, hígado y tejidos adiposos. Los pacientes que son resistentes a la insulina, pero no diabéticos, tienen niveles elevados de insulina que compensan por su resistencia a la insulina, de manera que los niveles de glucosa en suero no son elevados. En pacientes con DMNID, los niveles de insulina en plasma, incluso cuando son elevados, son insuficientes para vencer la acusada resistencia a la insulina, produciendo hiperglucemia.

25 La resistencia a la insulina se debe principalmente a un defecto de señalización de receptores que todavía no se entiende completamente. La resistencia a la insulina da como resultado una activación insuficiente de la captación de glucosa, reducción de la oxidación de glucosa y almacenamiento de glucógeno en el músculo, represión inadecuada de la insulina de lipólisis en tejido adiposo y producción inadecuada de glucosa y secreción por el hígado.

30 La hiperglucemia persistente o incontrolada que se produce en diabéticos está asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad prematura. La homeostasis anormal de la glucosa también está asociada tanto directamente como indirectamente con obesidad, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, metabolismo de lípidos, obesidad e hipertensión son críticamente importantes en la atención y el tratamiento clínicos de diabetes melitus.

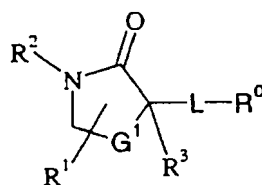
35 Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina, pero no han desarrollado diabetes de tipo 2, también tienen el riesgo de desarrollar el “síndrome X” o “síndrome metabólico”. El síndrome X o síndrome metabólico es una afección caracterizada por resistencia a la insulina, junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, hipertensión arterial, altas LAD y altas LMBD. Estos pacientes, tanto si desarrollan como si no diabetes melitus sintomática, tiene un riesgo elevado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares enumeradas anteriormente.

45 Pruebas en roedores y seres humanos relacionan la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (“11- β -HSD1”) con el síndrome metabólico. Las pruebas sugieren que un fármaco que inhibe específicamente 11- β -HSD1 en pacientes diabéticos obesos de tipo 2 disminuirá la glucosa en sangre mediante reducción de la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, disminuirá la tensión arterial y reducirá la resistencia a la insulina. Los efectos de la insulina en el músculo se potenciarán y la secreción de insulina por células beta del islote también puede aumentarse.

50 Hay una necesidad continua de nuevos procedimientos para tratar diabetes y afecciones relacionadas, tales como síndrome metabólico. Un objeto de esta invención es satisfacer esta y otras necesidades.

Resumen de la invención

55 La presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I:



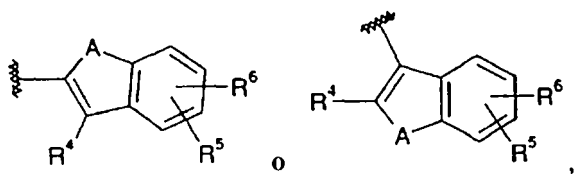
(I)

ES 2 308 601 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

R⁰ es

5



10

en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula I;

15

G¹ es metileno o etileno;

L es un grupo de enlace divalente seleccionado de -alquileo (C₁-C₄)-, -S-, -CH(OH)-, o -O-;

A es metileno, -S-, -O- o -NH-;

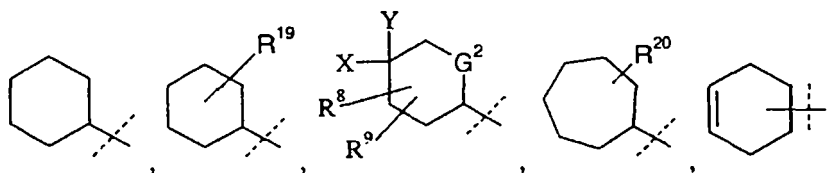
20

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OR⁷ en la que R⁷ es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

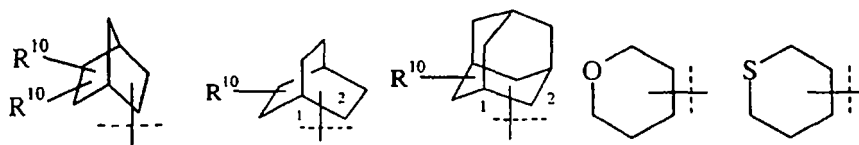
25

R² es

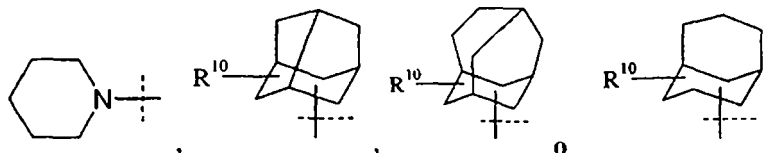
30



35



40



45

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; G² es metileno, etileno o 1-propileno; X es hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH; Y es hidrógeno o metilo, siempre que al menos uno de X y Y no sea hidrógeno; o X y Y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo; R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

50

R³ es hidrógeno, hidroxilo (siempre que L sea -S- o -CH(OH)-, entonces R³ no puede ser hidroxilo) o -alquilo (C₁-C₄);

55

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, Ar¹, Het¹, Ar¹-alquilo (C₁-C₄), Het¹-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

60

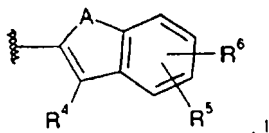
R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, Ar¹, Het¹, Ar¹-alquilo (C₁-C₄), Het¹-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

65

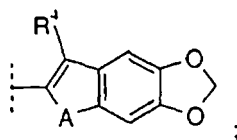
ES 2 308 601 T3

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en la que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

o si R⁰ es



entonces R⁵ y R⁶ pueden combinarse con los átomos de anillo a los que están unidos para formar



Ar¹ es fenilo o naftilo;

Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), imidazolilo, piridinilo o -alquil (C₁-C₄)-imidazolilo; en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o ftalazinilo;

Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), imidazolilo, piridinilo o -alquil (C₁-C₄)-imidazolilo; en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

R¹⁹ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH; y

R²⁰ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores potentes y selectivos de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona el uso del compuesto presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome metabólico y trastornos relacionados que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Debido a la inhibición de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, los compuestos presentes son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos en los que es beneficiosa la inhibición de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1. Estos trastornos y afecciones se definen en este documento como "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico". Un experto en la materia puede identificar "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico" mediante la implicación de la actividad de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 o en la patofisiología del trastorno o en la respuesta homeostática al trastorno. Por tanto, los compuestos pueden usarse, por ejemplo, para prevenir, tratar o aliviar enfermedades o afecciones o síntomas o secuelas asociados de "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico".

“Trastornos diabéticos” y “trastornos del síndrome metabólico” incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, reposo de células beta, mejora de la función de células beta mediante restablecimiento de la respuesta a la primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de apoptosis, alteración de la glucosa en ayunas (AGA), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper/hipopotasemia, normalización de los niveles de glucagón, mejora de la relación LBD/LAD, reducción del picoteo, trastornos alimenticios, pérdida de peso, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), obesidad como consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (DALA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas del pie, reducida motilidad intestinal debido a la administración de glucagón, síndrome del intestino corto, antidiarreico, aumento de la secreción gástrica, disminución de la circulación sanguínea, disfunción eréctil, glaucoma, estrés posquirúrgico, mejora de la lesión del tejido de órganos producida por reperusión de la circulación sanguínea después de isquemia, lesión cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, cicatrización, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis que incluye aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardiaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc. Por tanto, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto presente para la preparación de un medicamento útil para tratamiento de “trastornos diabéticos” y “trastornos del síndrome metabólico”, a la vez que reduce y o elimina uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales.

Por tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada del grupo que está constituido por: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de LAD, (11) altos niveles de LBD, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, (21) osteoporosis, además de otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Los términos generales usados en la descripción de compuestos descritos en este documento poseen sus significados usuales.

Como se usa en este documento, el término “alquilo (C_1-C_4)” se refiere a grupos alifáticos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo y similares.

Similarmente, el término “alcoxi (C_1-C_4)” representa un grupo alquilo C_1-C_4 unido mediante un átomo de oxígeno y ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares.

El término “-alquilen (C_1-C_4 -)” se refiere a grupos alifáticos divalentes saturados de cadena lineal o de cadena ramificada tales como metileno, etileno, n-propileno, gemdimetilmetileno y similares.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

“HET¹” y “HET²” pueden unirse en cualquier punto que proporcione una estructura estable.

El término “opcionalmente sustituido” o “sustituyentes opcionales”, como se usa en este documento, significa que los grupos en cuestión están o sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Si los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los términos “independientemente”, “son independientemente” y “seleccionados independientemente de” significan que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Ciertos términos definidos en este documento pueden producirse más de una vez en las fórmulas estructurales, y con cada aparición tal cada término debe definirse independientemente del otro.

Como se usa en este documento, el término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente o mamífero que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad seleccionada de (1) a (20) descritas más adelante. Se entiende que cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, que incluyen seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del alcance del significado del término “paciente”. El término “paciente” incluye y animales de cría. Los animales de cría son animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales “masticadores del bolo alimenticio” tales como vacas, toros, vaquillas, bueyes, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales de cría. Otros ejemplos de animales de cría incluyen cerdos y aviares (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y ocas. Todavía otros ejemplos de animales de cría incluyen peces, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También están incluidos animales exóticos usados en la producción de alimentos tales como caimanes, búfalos acuáticos y rátidas (por ejemplo, emú, ñandúes o avestruces). El paciente que va a tratarse es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

ES 2 308 601 T3

Los términos “tratamiento”, “que trata” y “tratar”, como se usan en este documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la atención y el cuidado de un paciente con el fin de prevenir, reducir el riesgo de sufrir o desarrollar una afección o enfermedad dada, prohibir, refrenar, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retrasar o invertir la progresión o gravedad y controlar y/o tratar características existentes de una enfermedad, trastorno o afección patológica descrita en este documento, incluyendo la calma o alivio de síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El presente procedimiento incluye tratamiento terapéutico y/o profiláctico médico, según convenga.

Como se usa en este documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad del compuesto de la presente invención que puede calmar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas en este documento. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención será determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado de ser del paciente y la afección patológica que va a tratarse.

“Composición” significa una composición farmacéutica y pretende englobar un producto farmacéutico que comprende el(los) principio(s) activo(s) que incluye(n) compuesto(s) de fórmula I y el(los) componente(s) inerte(s) que prepara(n) el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para proporcionar un medio dentro del cual se efectúa la reacción deseada.

El término “forma farmacéutica unitaria” significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Como se usa en este documento, el término “estereoisómero” se refiere a un compuesto compuesto por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se llaman configuraciones. Como se usa en este documento, el término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles del otro. El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en este documento, el término “diastereómeros” se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en sólo un centro quiral se refieren en este documento como “epímeros”. Los términos “racemato”, “mezcla racémica” o “modificación racémica” se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

El término “enriquecimiento enantiomérico” como se usa en este documento se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero con respecto al otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico alcanzado es el concepto de exceso enantiomérico, o “ee”, que se halla usando la siguiente ecuación:


$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$


en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por tanto, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es el 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es el 80%. Se prefiere un ee superior al 90%, lo más preferido es un ee superior al 95% y lo más especialmente preferido es un ee superior al 99%. Un experto en la materia determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando técnicas y procedimientos habituales, tales como cromatografía de gases o líquida de alta resolución con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, eluyente y condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico también está dentro del conocimiento de un experto en la materia. Además, un experto en la materia puede preparar los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I utilizando técnicas y procedimientos muy conocidos, tales como aquellos descritos por J. Jacques y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, (Wiley-Interscience 1994) y la solicitud de patente europea n° EP-A-838448 publicada el 29 de abril de 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.


Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se producen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, además de diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos estos racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

ES 2 308 601 T3

Los términos “R” y “S” se usan en este documento como comúnmente se usan en química orgánica para denotar la configuración específica de un centro quiral. El término “R” (derecha) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos (de la más alta a la segunda más baja) en el sentido de las agujas del reloj cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término “S” (izquierda) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos (de la más alta a la segunda más baja) en el sentido contrario a las agujas del reloj cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista parcial de prioridades y una discusión de la estereoquímica está contenida en “Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice”, (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

La designación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia fuera del plano de la hoja.

La designación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia dentro del plano de la hoja.

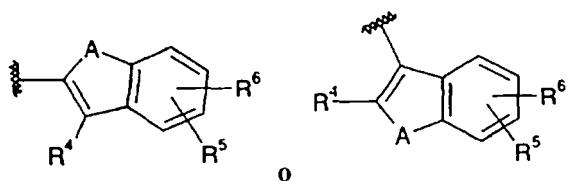
La designación “” se refiere a un enlace en el que la estereoquímica no está definida.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente en detalle. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertos compuestos son particularmente interesantes y se prefieren. Las siguientes listas explican varios grupos de realizaciones preferidas.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

R^0 es



en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I;

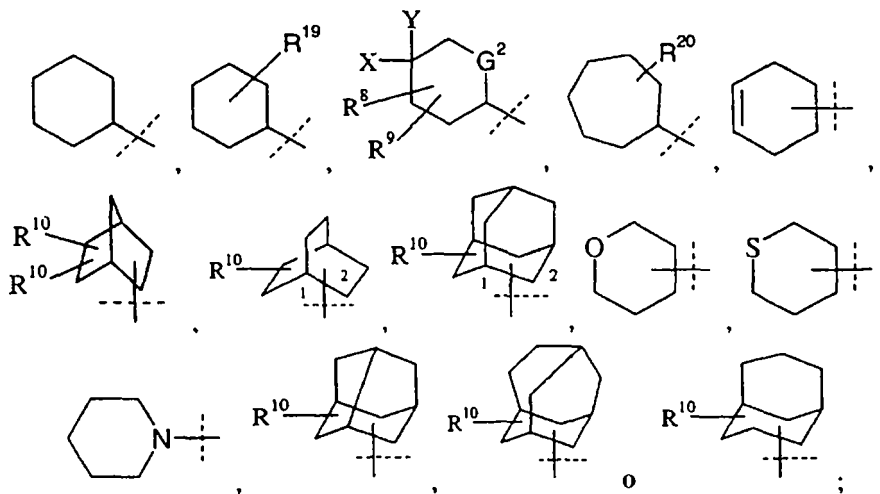
G^1 es metileno o etileno;

L es $-CH_2-$;

A es $-CH_2-$, $-S-$, $-O-$ o $-NH-$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es



ES 2 308 601 T3

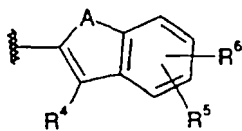
en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; G² es metileno, etileno o 1-propileno; X es hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH; Y es hidrógeno o metilo, siempre que al menos uno de X y Y no sea hidrógeno; o X y Y junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo; R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R³ es hidrógeno;

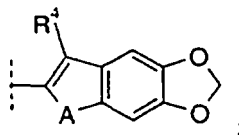
R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo; o si R⁰ es



entonces R⁵ y R⁶ pueden combinarse con los átomos de anillo a los que están unidos para formar



Ar¹ es fenilo;

Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), imidazolilo, piridinilo o -alquil (C₁-C₄)-imidazolilo; en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o ftalazinilo;

Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), imidazolilo, piridinilo o -alquil (C₁-C₄)-imidazolilo; en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

R¹⁹ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH; y

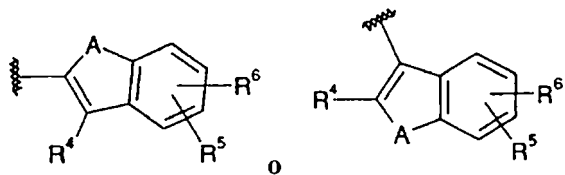
R²⁰ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

ES 2 308 601 T3

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

R^0 es



en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I;

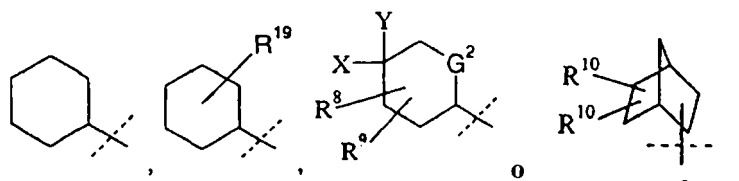
G^1 es metileno;

L es $-CH_2-$;

A es $-CH_2-$, $-S-$, $-O-$ o $-NH-$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es



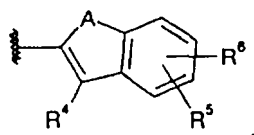
en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R^2 en la fórmula I; G^2 es metileno, X es hidrógeno o $-CH_2OH$; Y es hidrógeno o metilo, siempre que al menos uno de X y Y no sea hidrógeno; o X y Y junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo; R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); R^{10} es hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R^3 es hidrógeno;

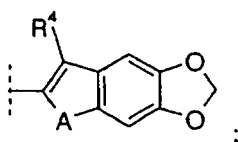
R^4 es hidrógeno, $-CH_3$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o halógeno,

R^5 es hidrógeno o halógeno,

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar^2 , Het^1 , Het^2 , Ar^2 -alquilo (C_1-C_4), Het^2 -alquilo (C_1-C_4), $-C(O)$ -alquilo (C_1-C_4), $-C(O)-Ar^2$, $-C(O)-Het^2$, -alquil (C_1-C_4)- $N(R^{13})(R^{14})$, -O-alquil (C_1-C_4)- Ar^2 , -O-alquil (C_1-C_4)- $C(O)OH$ o -O-alquil (C_1-C_4)- $N(R^{13})(R^{14})$; en las que R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4), o R^{13} y R^{14} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo; o si R^0 es



entonces R^5 y R^6 pueden combinarse con los átomos de anillo a los que están unidos para formar



ES 2 308 601 T3

Ar¹ es fenilo;

Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶); en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiofenilo;

Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸); en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

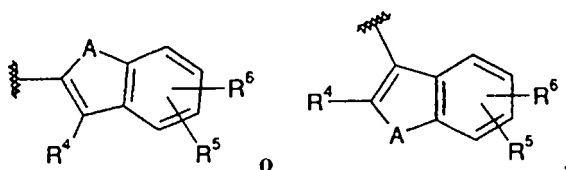
R¹⁹ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH; y

R²⁰ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

R⁰ es



en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula I;

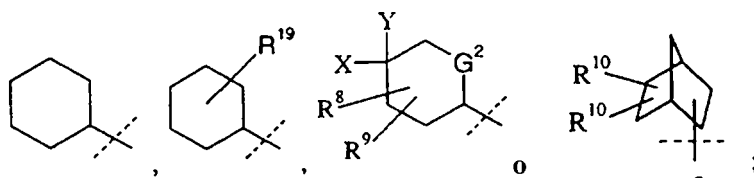
G¹ es etileno;

L es -CH₂-;

A es -CH₂-, -S-, -O- o -NH-;

R¹ es hidrógeno;

R² es



en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; G² es metileno, X es hidrógeno o -CH₂OH; Y es hidrógeno o metilo, siempre que al menos uno de X y Y no sea hidrógeno; o X y Y junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo; R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

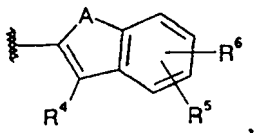
R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o halógeno,

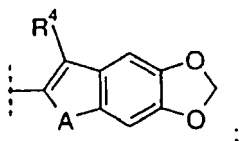
R⁵ es hidrógeno o halógeno,

ES 2 308 601 T3

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo; o si R⁰ es



entonces R⁵ y R⁶ pueden combinarse con los átomos de anillo a los que están unidos para formar



Ar¹ es fenilo;

Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶); en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiofenilo;

Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸); en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

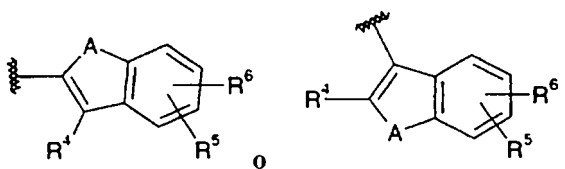
R¹⁹ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH; y

R²⁰ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

R⁰ es



en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula I;

G¹ es metileno;

L es -CH₂-;

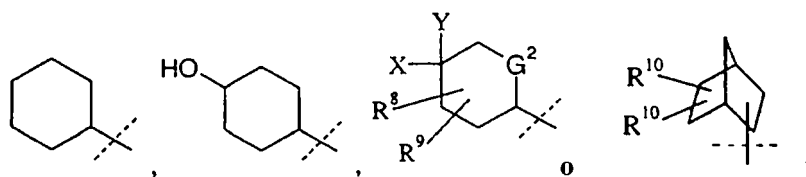
A es -S- o -O-;

ES 2 308 601 T3

R¹ es hidrógeno;

R² es

5



10

15 en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; G² es metileno, X y Y junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo; R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno;

R¹⁰ es hidrógeno;

20

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); o halógeno,

R⁵ es hidrógeno o halógeno,

25

R⁶ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

30

Ar¹ es fenilo;

35

Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶); en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

40

Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiofenilo;

Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸); en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

45

R¹⁹ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH; y

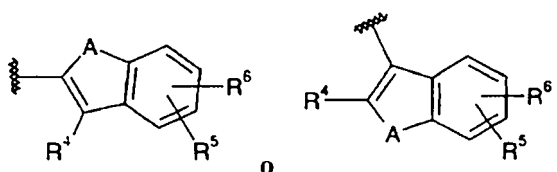
R²⁰ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

50

55 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que G¹ es metileno; L es metileno;

R⁰ es

60



65

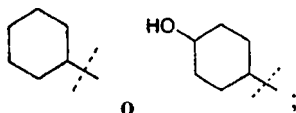
ES 2 308 601 T3

en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula I;

R¹ es hidrógeno;

5 R² es

10



15

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; R³ es hidrógeno; A es -S- o -O-; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es halógeno, y R⁶ es hidrógeno.

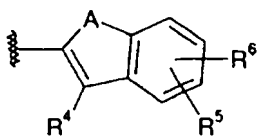
20

Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas anteriormente en este documento se restringe adicionalmente como se describe en las siguientes preferencias. Específicamente, cada una de las preferencias de a continuación se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se restringe según la preferencia.

Preferentemente R⁰ es

25

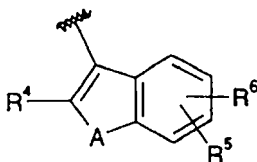
30



35

Preferentemente R⁰ es

40



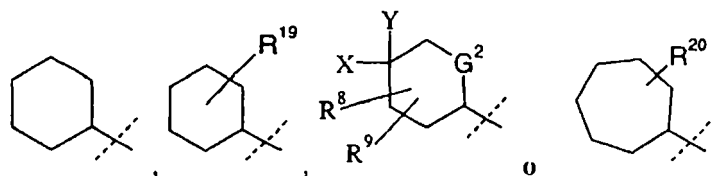
45

Preferentemente G¹ es metileno. Preferentemente G¹ es etileno. Preferentemente L es -CH₂-. Preferentemente A es -CH₂-. Preferentemente A es -S-. Preferentemente A es -O-. Preferentemente A es -NH-. Preferentemente R¹ es hidrógeno. Preferentemente R¹ es -CH₃.

50

Preferentemente R² es

55



60

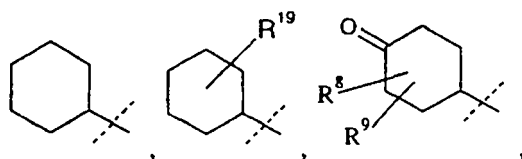
65

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; G² es metileno, etileno o 1-propileno; X es hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH; Y es hidrógeno o metilo, siempre que al menos uno de X y Y no sea hidrógeno; o X y Y junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo; R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos).

ES 2 308 601 T3

Preferentemente R² es

5



10

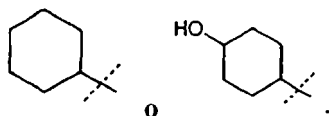
o,

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos).

15

Preferentemente R² es

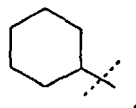
20



25

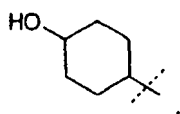
Preferentemente R² es

30



35

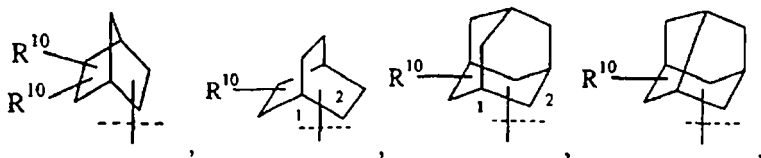
Preferentemente R² es



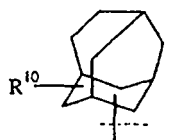
40

Preferentemente R² es

45



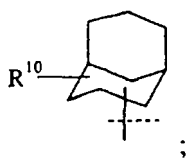
50



55

o

60

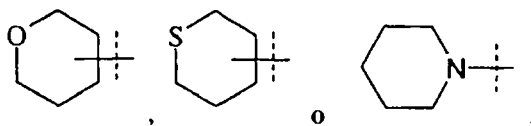


65

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I; R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos).

ES 2 308 601 T3

Preferentemente R² es



10 Preferentemente R³ es hidrógeno.

15 Preferentemente R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃. Preferentemente R⁴ es hidrógeno o halo. Preferentemente R⁴ es halo. Preferentemente R⁴ es flúor o cloro, o bromo.

20 Preferentemente R⁵ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

25 Preferentemente R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃. Preferentemente R⁵ es hidrógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o halo. Preferentemente R⁵ es hidrógeno.

30 Preferentemente R⁶ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

35 Preferentemente R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

40 Preferentemente R⁶ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

45 Preferentemente R⁶ es Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -O-alquil (C₁-C₄)-Ar².

50 Preferentemente Ar¹ es fenilo.

55 Preferentemente Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con uno o dos restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶); en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

60 Preferentemente Ar² es Ar¹ sustituido una vez con un resto independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶); en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

65 Preferentemente Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiofenilo. Preferentemente Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiofenilo. Preferentemente Het¹ es piridinilo.

ES 2 308 601 T3

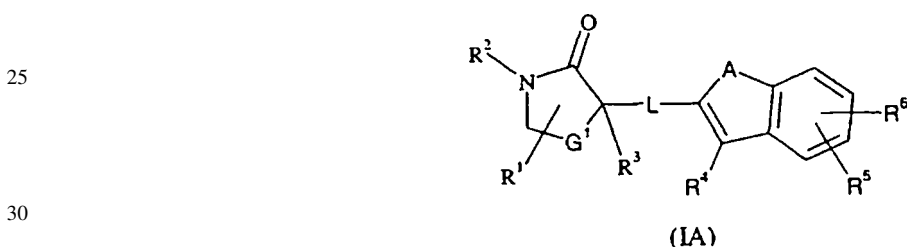
Preferentemente Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con uno o dos restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), en la que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

Preferentemente Het² es Het¹ sustituido una vez con un resto seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

Preferentemente R¹⁹ es hidroxilo o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH. Preferentemente R¹⁹ es hidroxilo. Preferentemente R¹⁹ es -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos). Preferentemente R¹⁹ es -CH₂OH.

Preferentemente R²⁰ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH. Preferentemente R²⁰ es hidrógeno o hidroxilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

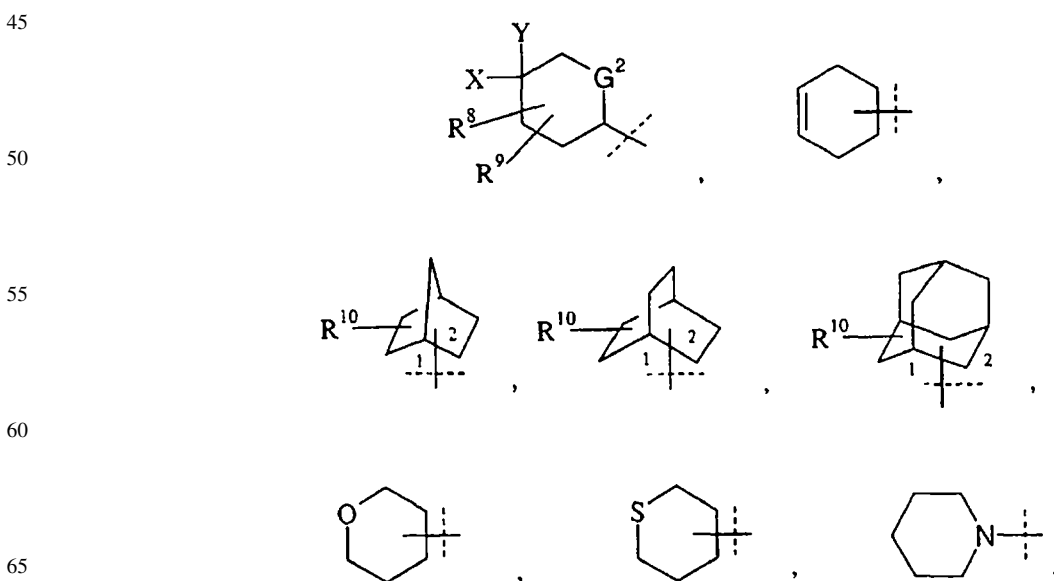
G¹ es metileno o etileno;

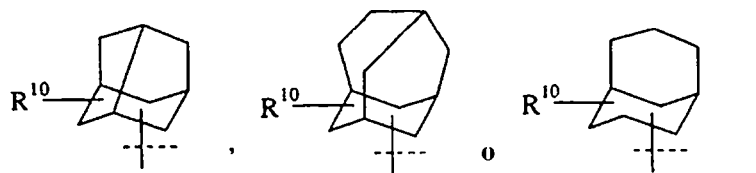
L es un grupo de enlace divalente seleccionado de alquilenos C₁-C₄, -S-, -CH(OH)-, -O- o -NH-;

A es metileno, -S-, -O- o -NH-;

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o -CH₂OR⁷ en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R² es un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas





5

en las que X es hidrógeno, hidroxilo o $-\text{CH}_2\text{OH}$ y Y es hidrógeno o metilo o X y Y juntos forman $(=\text{O})$ y en la que R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fenilo, y R^{10} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y G^2 es metileno, etileno o 1-propileno;

10

R^3 es hidrógeno, hidroxilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, Ar^1 , Het^1 , $\text{Ar}^1\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{Het}^1\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COOH}$, $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COO(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)OH}$ o $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)CON(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$; en la que R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o R^{11} y R^{12} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

15

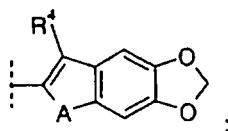
R^6 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, ciano, trifluorometilo, Ar^2 , Het^2 , $\text{Ar}^2\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{Het}^2\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-CO(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)}$, -CO-Ar^2 , -CO-Het^2 , $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)N(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)}$, $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-Ar}^2\text{)}$, $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COOH}$ o $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)N(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)}$; en las que R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o R^{13} y R^{14} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo; o

20

25

R^5 y R^6 se combinan juntos en el anillo en el que están unidos para formar

30



35

Ar^1 es fenilo o naftilo;

Ar^2 es Ar^1 opcionalmente sustituido con de uno a tres restos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -COOH , -COOCH_3 , $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COOH}$, $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COOH}$, $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, imidazolilo, piridilo o $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)-imidazolilo}$; en las que R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o R^{15} y R^{16} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

40

Het^1 es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o ftalazinilo; y

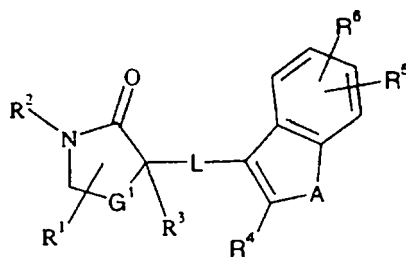
45

Het^2 es Het^1 opcionalmente sustituido con de uno a tres restos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -COOH , -COOCH_3 , $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COOH}$, $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)COOH}$, $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)N(R}^{17}\text{)(R}^{18}\text{)}$, $\text{-O(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)N(R}^{17}\text{)(R}^{18}\text{)}$, imidazolilo, piridilo o $\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_4\text{)-imidazolilo}$; en las que R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o R^{17} y R^{18} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

50

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

55



60

65

(IB)

ES 2 308 601 T3

en la que

G¹ es metileno o etileno;

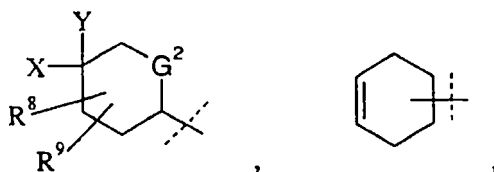
5 L es un grupo de enlace divalente seleccionado de alquileo C₁-C₄, -S-, -CH(OH)-, -O- o -NH-;

A es metileno, -S-, -O- o -NH-;

10 R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o -CH₂OR⁷ en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

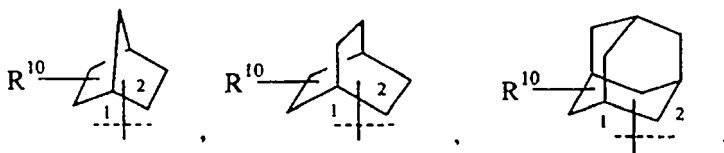
R² es un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas

15



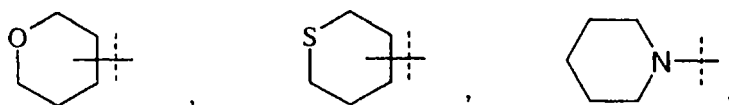
20

25

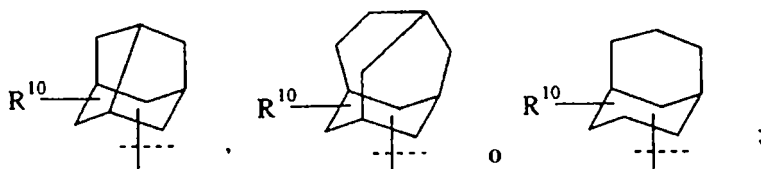


30

35



40



45

50 en las que X es hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH y Y es hidrógeno o metilo o X y Y forman juntos (=O) y en las que R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o fenilo, y R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₄ y G² es metileno, etileno o 1-propileno;

R³ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₄;

55 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, Ar¹, Het¹, Ar¹-(alquilo C₁-C₄), Het¹-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)COOH, -(alquil C₁-C₄)COO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)OH o -(alquil C₁-C₄)CON(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ o R¹¹ y R¹² tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

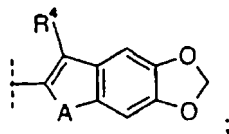
60

65 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, trifluorometilo, Ar², Het², Ar²-(alquilo C₁-C₄), Het²-(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO-Ar², -CO-Het², -(alquil C₁-C₄)N(R¹³)(R¹⁴), -O(alquil C₁-C₄)-Ar², -O(alquil C₁-C₄)COOH, o -O(alquil C₁-C₄)N(R¹³)(R¹⁴); en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo; o

ES 2 308 601 T3

R⁵ y R⁶ se combinan juntos en el anillo en el que están unidos para formar

5



10

Ar¹ es fenilo o naftilo;

15 Ar² es Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, -COOH, -COOCH₃, -(alquil C₁-C₄)COOH, -O(alquil C₁-C₄)COOH, -(alquil C₁-C₄)N(R¹⁵)(R¹⁶), -O(alquil C₁-C₄)N(R¹⁵)(R¹⁶), imidazolilo, piridilo o -(alquil C₁-C₄)-imidazolilo; en las que R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

20 Het¹ es un radical heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o ftalazinilo; y

25 Het² es Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, -COOH, -COOCH₃, -(alquil C₁-C₄)COOH, -O(alquil C₁-C₄)COOH, -(alquil C₁-C₄)N(R¹⁷)(R¹⁸), -O(alquil C₁-C₄)N(R¹⁷)(R¹⁸), imidazolilo, piridilo o -(alquil C₁-C₄)-imidazolilo; en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo.

30

Compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de fórmulas (IA) o (IB) en las que:

35 (1) G¹ es metileno;

(2) L es metileno;

(3) R¹ es hidrógeno o metilo;

40 (4) R² es ciclohexilo, 6-hidroxiciclohexilo o 1-adamantilo;

(5) R³ es hidrógeno;

45 (6) A es -S- o -O-;

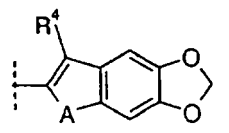
(7) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo;

(8) R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo;

50

(9) R⁵ y R⁶ se combinan juntos en el anillo en el que están unidos para formar

55



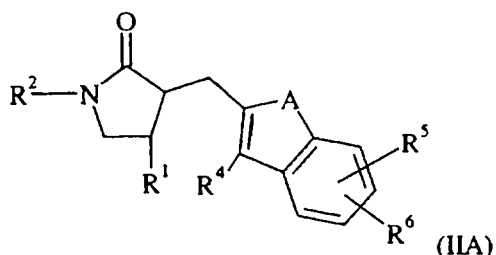
60

Además, se contempla específicamente cualquier combinación de los grupos anteriores, por ejemplo, (1) y (2); (3) y (5); (3), (4), (5), (6), (7) y (8); y (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) y (8).

65

ES 2 308 601 T3

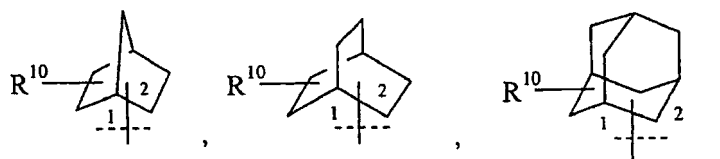
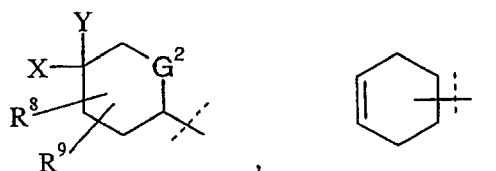
Compuestos preferidos de la invención también incluyen compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula (IIA):



15 en la que

R¹ es hidrógeno o metilo;

20 R² es un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



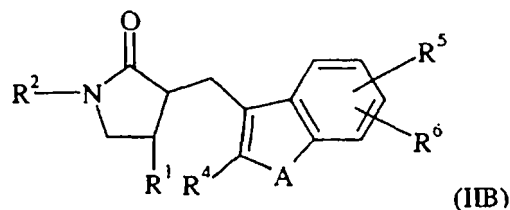
40 en las que X es hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH y Y es hidrógeno o metilo o X y Y forman juntos (=O) y en las que R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o fenilo, y R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₄ y G² es metileno, etileno o 1-propileno;

A es metileno, -S-, -O- o -NH-;

45 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo; y

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo.

50 Compuestos preferidos de la invención también incluyen compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula (IIB):

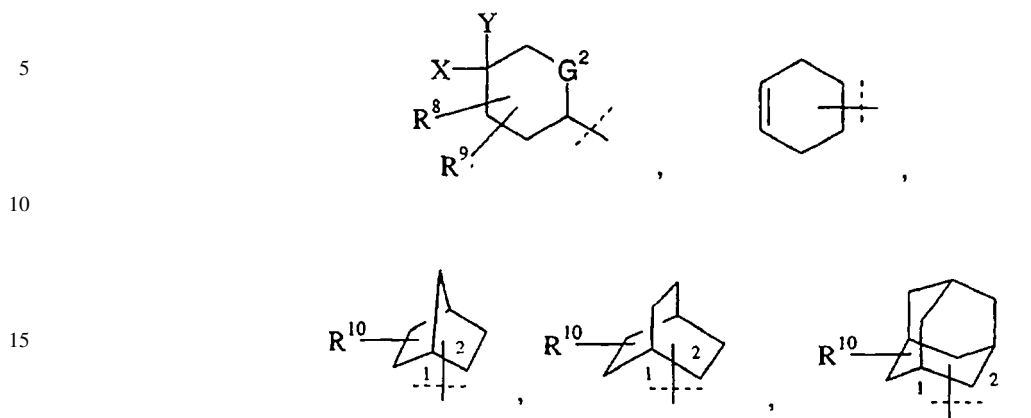


65 en la que

R¹ es hidrógeno o metilo;

ES 2 308 601 T3

R² es un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



20 en las que X es hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH y Y es hidrógeno o metilo o X y Y forman juntos (=O) y en las que R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o fenilo, y R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₄ y G² es metileno, etileno o 1-propileno;

A es metileno, -S-, -O- o -NH-;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo; y

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo.

Otros compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de fórmulas (IIA) o (IIB) en las que

(1) R¹ es hidrógeno;

(2) R² es ciclohexilo o 1-adamantilo;

(a) (3) A es -O- o -S-;

(4) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano o trifluorometilo; y

(5) R⁶ es hidrógeno.

Además, se contempla específicamente cualquier combinación de los grupos anteriores, por ejemplo, (1) y (2); (3) y (4); (1), (2), (3) y (4); (1), (2), (3), (4) y (5); (1) y (3); (2) y (3), y similares.

Compuestos preferidos de la invención se representan por los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

3-Benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-Benzofuran-2-ilmetil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-(7-Cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indacen-6-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

1-Ciclohexil-3-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;

3-(3-Cloro-6-fluoro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-(5-Cloro-benzo[*b*]tiofen-3-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-(3-Cloro-6-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

ES 2 308 601 T3

3-(5-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-(6-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

5 3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;

1-(4-Hidroxi-ciclohexil)-3-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;

10

3-(3-Cloro-6-hidroxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

Ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-6-iloximetil]-benzoico;

15

Sal clorhidrato de 3-[3-cloro-6-(3-dimetilamino-propoxi)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

3-[3-Cloro-6-(3-dimetilamino-propoxi)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

20

Ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-6-iloxi]-butírico;

1-Ciclohexil-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;

25

Ácido 4-[2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-5-il]-benzoico;

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona;

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona; y

30

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por un experto en la materia siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas expuestos más adelante. El orden particular de las etapas requerido para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que vaya a sintetizarse, el compuesto de partida y el compromiso relativo de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia y, hasta el punto en que no estén comercialmente disponibles, pueden sintetizarse fácilmente por un experto en la materia siguiendo procedimientos habituales comúnmente empleados en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos más adelante.

40

Los siguientes esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención y no deben interpretarse en ningún modo para limitar el alcance de la misma. Aquellos expertos en la materia reconocerán que pueden prepararse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de aquellos expertos en la materia al que pertenece esta invención.

45

El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos puede determinarse controlando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, argón, o particularmente nitrógeno. La elección del disolvente no es generalmente crítica mientras que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aíslan y se purifican preferentemente antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar en la disolución de reacción durante su formación y luego se recogen mediante filtración, o el disolvente de reacción puede eliminarse por extracción, evaporación o decantación. Los productos intermedios y los productos finales de fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea, mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

55

El experto apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un momento conveniente en la síntesis mediante procedimientos muy conocidos en la técnica.

60

Los términos y abreviaturas usados en los presentes esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos tienen sus significados normales a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o normalidad, "M" se refiere a molar o molaridad, "g" se refiere a gramo o gramos, "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; "μl" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "C" se refiere a grados centígrados.

65

“CCF” se refiere a cromatografía en capa fina; “HPLC” se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; “ R_f ” se refiere a factor de retención; “ R_t ” se refiere al tiempo de retención; “ δ ” se refiere a parte por millón a campo bajo de tetrametilsilano; “EM” se refiere a espectrometría de masas, masa observada indica $[M+H]$ a menos que se indique lo contrario. “EM (FD)” se refiere a espectrometría de masas por desorción de campo, “EM (IS)” se refiere a espectrometría de masas por pulverización iónica, “Espectro de masas (pulverización iónica)” se refiere al modo de ionización por pulverización iónica. “EM (FIA)” se refiere a espectrometría de masas con análisis por inyección en flujo, “EM (FAB)” se refiere a espectrometría de masas con bombardeo de átomos rápidos, “EM (EI)” se refiere a espectrometría de masas por impacto electrónico, “EM (ES)” se refiere a espectrometría de masas por electropulverización, “EM (EI)” se refiere a espectrometría de masas por impacto electrónico-ionización por electropulverización, “EM (ES+)” se refiere a espectrometría de masas-ionización por electropulverización, “EM (APCI)” se refiere a espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica, “UV” se refiere a espectrometría ultravioleta, “RMN 1H ” se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. “EM-CL” se refiere a espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida, “CG/EM” se refiere a cromatografía gases/espectrometría de masas. “IR” se refiere a espectrometría infrarroja y los máximos de absorción enumerados para los espectros de IR son sólo aquellos de interés y no todos los máximos observados. “TA” se refiere a temperatura ambiente.

“THF” se refiere a tetrahidrofurano, “LAH” se refiere a hidruro de litio y aluminio, “LDA” se refiere a diisopropilamida de litio, “DMSO” se refiere a dimetilsulfóxido, “DMF” se refiere a dimetilformamida, “HCl” se refiere a ácido clorhídrico, “EtOAc” se refiere a acetato de etilo, “Pd-C” se refiere a paladio sobre carbono, “DCM” se refiere a diclorometano, “DMAP” se refiere a dimetilaminopiridina, “LiHMDS” se refiere a hexametildisilazano de litio, “TFA” se refiere a ácido trifluoroacético, “EDAC” se refiere a clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, “HOBT” se refiere a 1-hidroxibenzotriazol, “Bn-9-BBN” se refiere a bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, “Pd(dppf)Cl₂” se refiere a [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), “EDCI” se refiere a clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, “DBU” se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, “TBSCl” se refiere a cloruro de *tert*-butil-dimetil-silaniloximetilo, “NBS” se refiere a *N*-bromosuccinimida, “TsOH” se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico, “DCE” se refiere a dicloroetano, “DAST” se refiere a trifluoruro de (diethylamino)azufre, “EA/H” se refiere a mezcla de acetato de etilo/hexanos, “Pd₂(dba)₃” se refiere a bis(dibencilidienacetona)paladio, “BINAP” se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, “NMP” se refiere a *N*-metilpirrolidina, “TMSCN” se refiere a cianuro de trimetilsililo, “TBAF” se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio, “Tf₂O” se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, “TBSO” se refiere a *tert*-butil-dimetil-silaniloxi, “OTf” se refiere a trifluorometanosulfonato, MeTi(Oi-Pr)₃ se refiere a triisopropóxido de metiltitanio. DIAD se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo. En una estructura, “Ph” se refiere a fenilo, “Me” se refiere a metilo, “Et” se refiere a etilo, “Bn” se refiere a bencilo y “MeOH” se refiere a metanol.

35

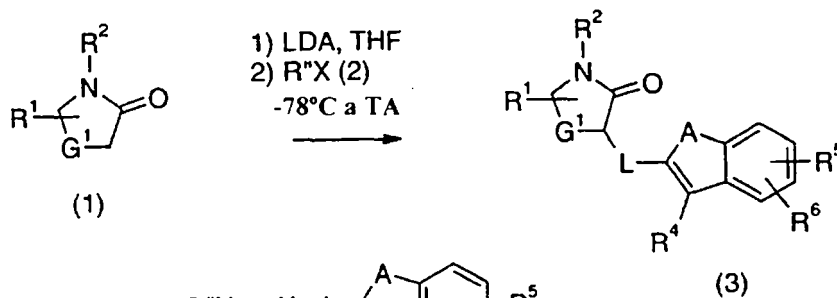
Procedimientos generales

Los compuestos de la presente invención se han formado como se describe específicamente en los ejemplos. Procedimientos de síntesis alternativos también pueden ser eficaces y son conocidos para el experto. A menos que se indique lo contrario, todas las variables, tales como L, G¹, R¹ a R²⁰, etc., son como se definen para variables análogas en el resumen de la invención, y de otro modo como se definen en este documento.

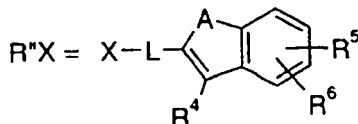
45

Esquema A1

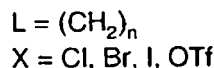
50



55



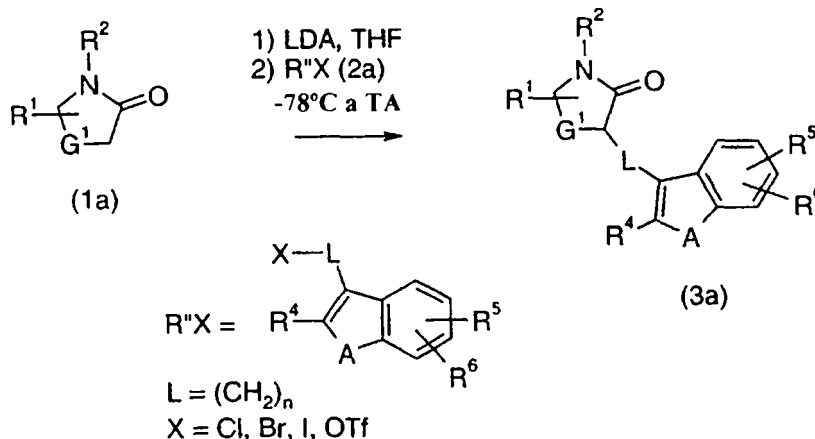
60



65

ES 2 308 601 T3

Esquema A2



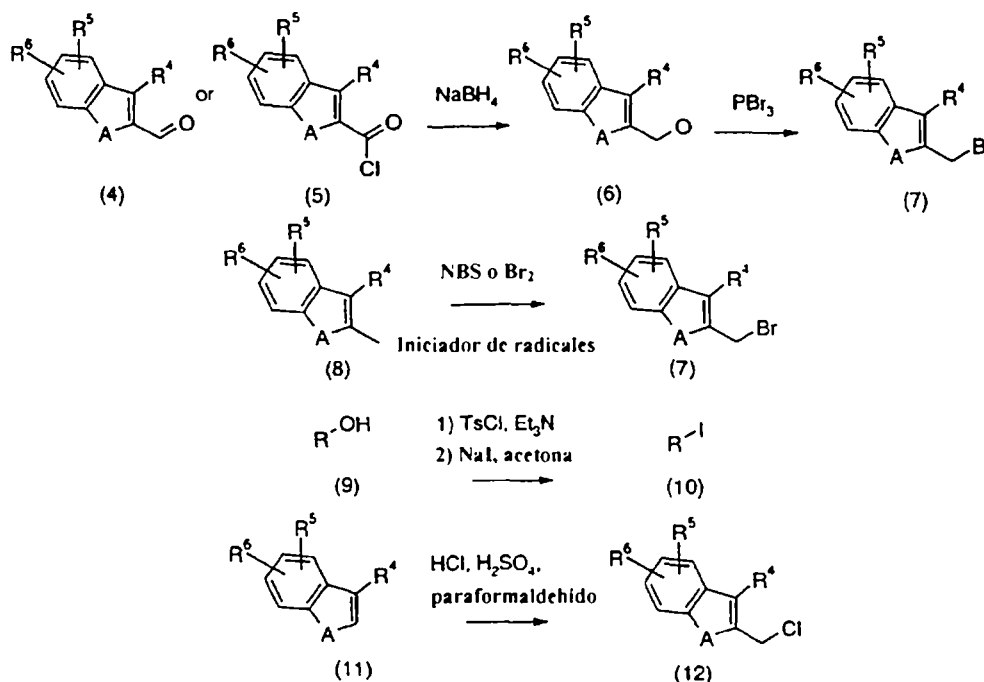
25

30

35

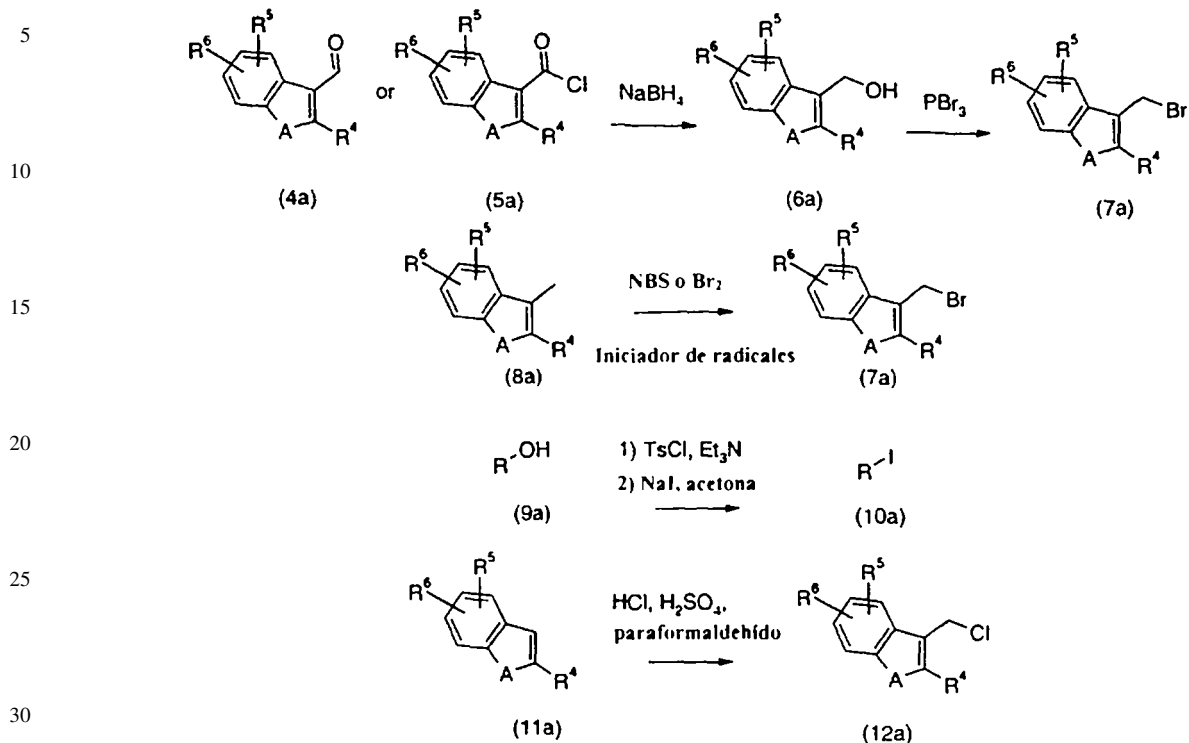
En los esquemas A1 y A2, la lactama (1 ó 1a) se conjuga con un agente de alquilación RⁿX (2 ó 2a) para dar (3 ó 3a). La reacción se lleva a cabo usando diisopropilamida de litio (LDA) para formar el anión litio de la lactama, pero podrían usarse otras bases (hexametildisilazida de litio, hidruro de sodio, fosfacenos, *tert*-butóxido de potasio) (las condiciones usadas son una modificación de las condiciones para alquilar 1-metilpirrolidinona, véase: Hullet, P. y col. Can. J. Chem. (1976) 54, 1098-1104; para el uso de fosfacenos en la alquilación de lactamas véase: Goumri-Magnet y col. J. Org. Chem. (1999) 64, 3741-3744). La reacción se lleva a cabo en THF, pero podrían usarse otros disolventes (es decir, diclorometano, éter, tolueno, etc. para facilitar la solubilidad de los componentes). La reacción puede ejecutarse o con un exceso de la lactama y LDA o con un exceso del agente de alquilación. La facilidad de purificación del producto a partir de los materiales de partida y el gasto relativo de los componentes y la preferencia del químico lleva diferentes elecciones de las relaciones de los materiales de partida a usar. En general, la reacción proporciona rendimientos de producto de buenos a moderados, especialmente para reactivos de alquilación bencílicos. La reacción se inicia a temperaturas de -78°C y se calienta a temperatura ambiente. El tiempo varía dependiendo de la reactividad del reactivo de alquilación. Los agentes de alquilación de alquilo tardan más (1-3 horas o más, mientras que el subconjunto de agentes de alquilación de bencilo avanzó rápidamente a -78°C (< 15 minutos). Los agentes de alquilación son haluros; generalmente los yoduros, bromuros o cloruros; sin embargo, un experto en la materia reconocería que funcionarían tosilatos, triflatos, nosilatos y otros agentes de alquilación. Si R¹ no es hidrógeno, el producto principal de la alquilación es el isómero *trans* y éste es el procedimiento preferido para la preparación de estos compuestos.

Esquema B1



ES 2 308 601 T3

Esquema B2



35 En los esquemas B1 y B2, los agentes de alquilación (7) pueden prepararse mediante modificaciones de una variedad de condiciones bibliográficas ilustrándose aquí algunas de ellas. Aldehídos sustituidos (4 ó 4a) o cloruros de carbonilo (5 ó 5a), que están fácilmente disponibles a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y la subclase de cloruros de benzo[*b*]tiofeno-3-cloro-2-carbonilo, que están fácilmente disponibles a partir del ácido cinámico y cloruro de tionilo apropiados (J. Heterocyclic Chem. (1986) 1571-1577), se reducen fácilmente mediante la adición gota a gota a una mezcla de borohidruro de sodio en etanol/THF para formar los alcoholes sustituidos (6 ó 6a). La conversión de los alcoholes sustituidos (6 ó 6a) en los bromuros (7 ó 7a) puede lograrse generalmente añadiendo un exceso moderado de tribromuro fosforoso a una disolución del alcohol en un disolvente (o éter o diclorometano; pero también funcionarían otros disolventes compatibles con tribromuro fosforoso). Otros procedimientos bibliográficos pueden efectuar la conversión de (6 ó 6a) en (7 ó 7a); es decir; tratamiento con HBr en AcOH con algunos sustratos; conversión del alcohol en un mesilato seguido por desplazamiento de Br, o tratamiento con CBr₄ y trifenilfosfina por sólo nombrar tres de muchas posibilidades. Los yoduros o cloruros pueden prepararse mediante modificaciones de los procedimientos anteriores.

50 En los casos en los que sólo haya un resto alquilo unido al resto heteroarilo como en (8 u 8a), la conversión del resto metilo en el haluro (7 ó 7a) puede efectuarse mediante tratamiento con un precursor de radicales (AIBN, peróxido de bencilo, un peróxido, etc.) en un disolvente adecuado con un precursor de radicales bromuro (NBS, bromo, etc.) para proporcionar el bromuro (7 ó 7a). La sustitución del precursor de radicales bromuro por un precursor de radicales cloruro o yoduro puede proporcionar los cloruros o yoduros correspondientes.

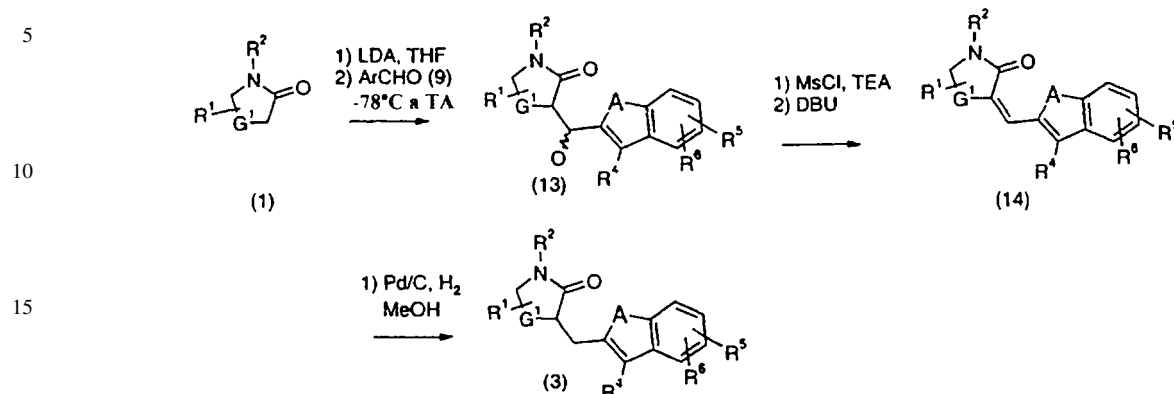
55 En los casos en los que R no sea un resto heteroaromático de halometilo, los yoduros de alquilo son generalmente el mejor agente de alquilación para la reacción en el esquema general A. Un procedimiento flexible para preparar estos reactivos de alquilación es preparar primero el tosilato (también puede usarse eficazmente triflato y mesilato con bases alternativas a trietilamina) a partir de un alcohol (9) y luego desplazar el tosilato con ión yoduro en acetona.

60 Los compuestos heteroaromáticos de clorometilo pueden prepararse fácilmente en ciertos casos a partir de paraformaldehído o formaldehído recientemente craqueado u otro formaldehído sintético equivalente mediante sustitución aromática catalizada por ácido (J. Med Chem. (1988) 31, 72-83).

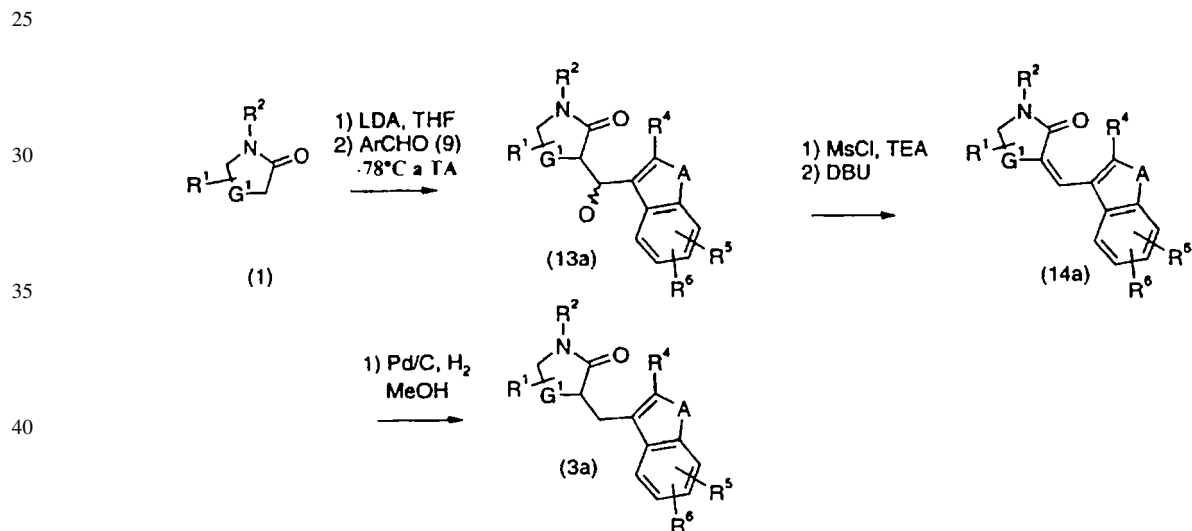
65

ES 2 308 601 T3

Esquema C1



Esquema C2

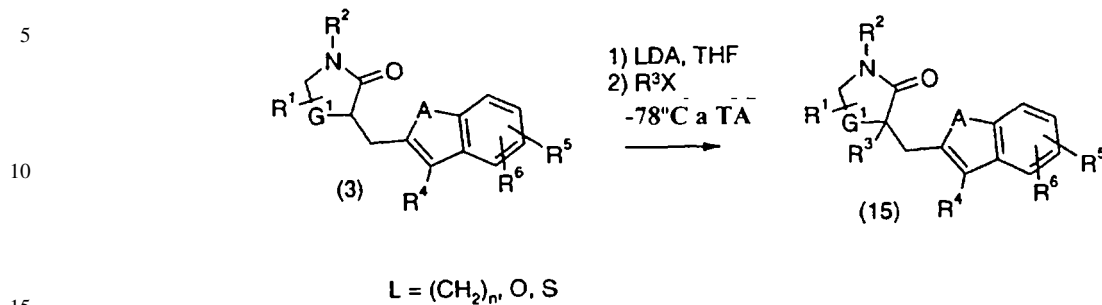


En los esquemas C1 y C2 se describe una alternativa a usar un agente de alquilación para preparar (3 ó 3a). Las lactamas sustituidas (1) pueden convertirse en los alcoholes (13 ó 13a) (J. Med. Chem. (1991) 34, 887-900) mediante tratamiento de la lactama con LDA seguido por tratamiento con un aldehído. Alternativamente, estos alcoholes podrían prepararse a partir de ésteres carboxílicos mediante una reacción de Claisen para formar una cetona intermedia, seguido por una reducción con hidruro (Liebigs, Ann. Chemie. (1983) 165-180). La eliminación del alcohol para dar la lactama α,β -insaturada (14 ó 14a) puede efectuarse formando el mesilato con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina como base; seguido por tratamiento con DBU (Chem. Pharm. Bull. (1990) 38 393-399). Podrían usarse otras condiciones para afectar esta transformación (es decir, diferentes bases para sustituir trietilamina o DBU o diferentes agentes de activación para reemplazar DBU) y deben ser evidentes para aquellos expertos en la materia. La reducción del resto de doble enlace de (14 ó 14a) mediante hidrogenación catalítica proporciona (3 ó 3a). La hidrogenación catalítica podrían sustituirse posiblemente por la adición 1,4-conjugada de hidruro o especies alquilmetálicas para formar (3 ó 3a) o variantes alquiladas del mismo.

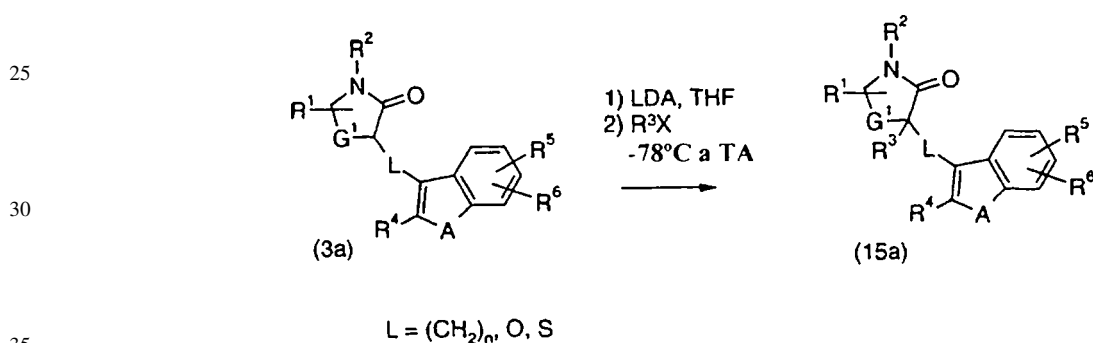
Si R^1 no es igual a hidrógeno, el compuesto principal de esta reducción es el isómero *cis* y éste es el procedimiento preferido para la preparación de estos compuestos.

ES 2 308 601 T3

Esquema D1



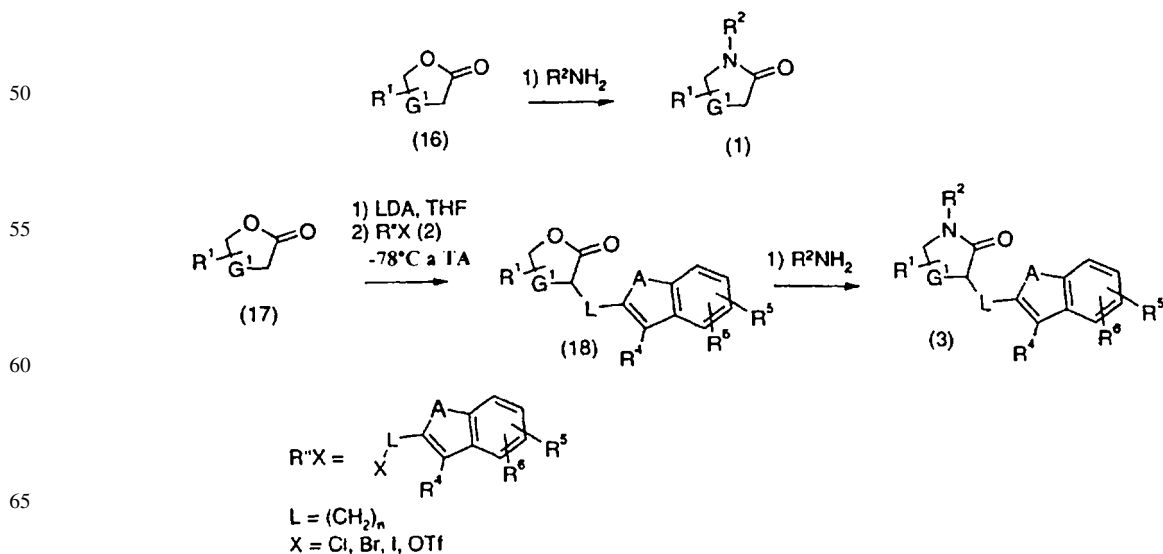
Esquema D2



40

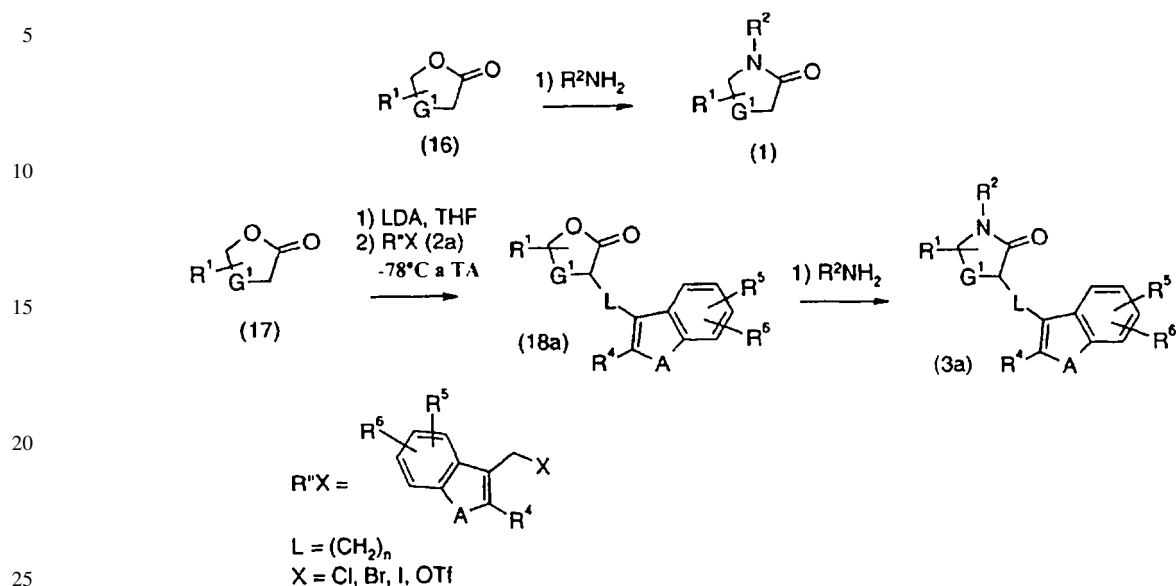
En el esquema D1 y D2, la lactama (3) se conjuga con un agente de alquilación (2) para dar (15). Como en el caso del esquema A, pueden usarse otras bases y disolventes. Si R^1 no es igual a H, el producto principal tiene una relación *trans* entre el sustituyente en 3 en la lactama y R^1 . Es evidente para aquellos expertos en la materia que ambos isómeros de (15) cuando $\text{L} = (\text{CH}_2)_n$ pueden prepararse preferentemente como el producto principal mediante elección acertada de qué agente de alquilación se introduce primero, R^3X o ArLX .

Esquema E1



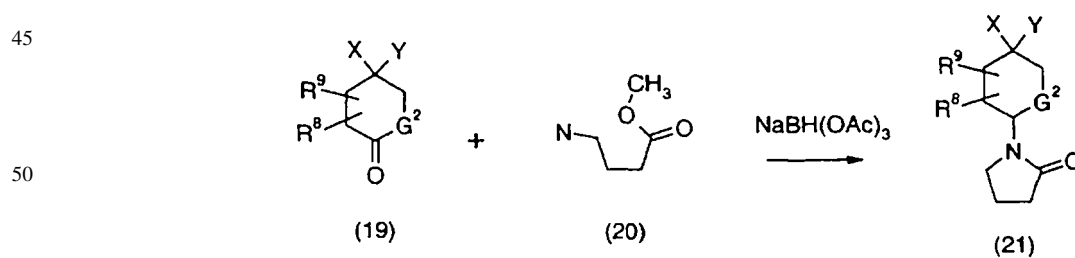
ES 2 308 601 T3

Esquema E2



30 En el esquema E1 y E2, la lactona (16) se hace reaccionar con una amina primaria para formar el material de partida de lactama (J. Am. Chem. Soc. (1947) 69, 715-716). En este procedimiento puede utilizarse un gran número de aminas primarias. Pueden usarse bencilaminas, cicloalquilaminas sustituidas (sustituidas con alquilo, amina, alcoholes, etc.) y aminas bi y tricíclicas condensadas (es decir, adamantilo, norborenilo, canforilo, etc). La reacción avanza en dos etapas e implica una eliminación térmica de agua a alta temperatura. No se usa disolvente; pero podría añadirse un disolvente de alto punto de ebullición si se viera que es deseable. Debe observarse que si R^3 esté en la posición 3 de la lactama, entonces el producto es el mismo que (3 ó 3a) y no es necesaria una alquilación. Este procedimiento se realiza como se muestra en la segunda representación de síntesis en los esquemas E1 y E2. La alquilación de la lactona (17) con LDA y un agente de alquilación usando las condiciones de los esquemas A1 y A2 proporciona (18 y 18a) y la condensación con la amina bajo condiciones térmicas sin disolvente forma (3 y 3a) directamente.

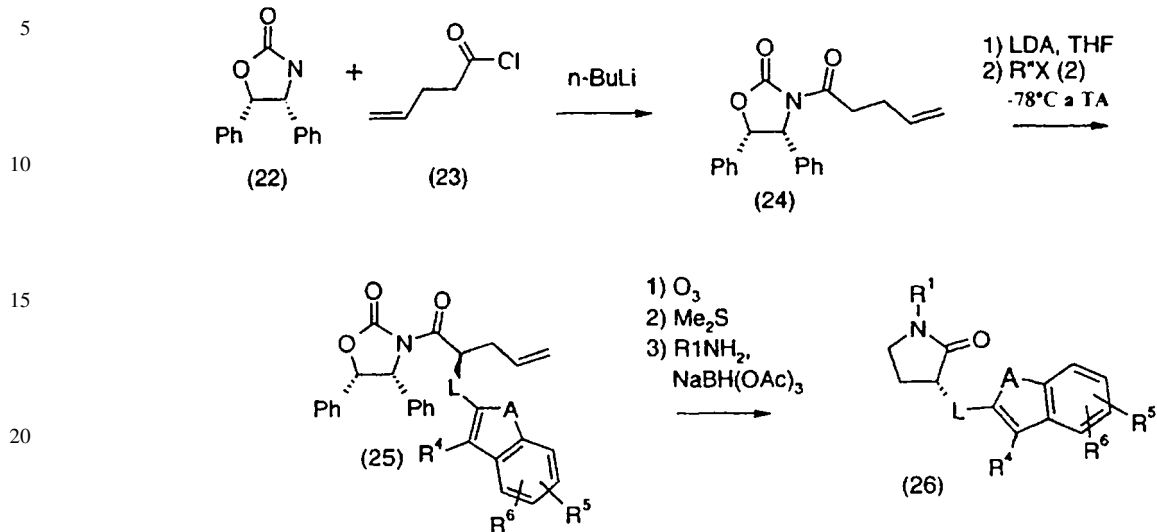
Esquema F



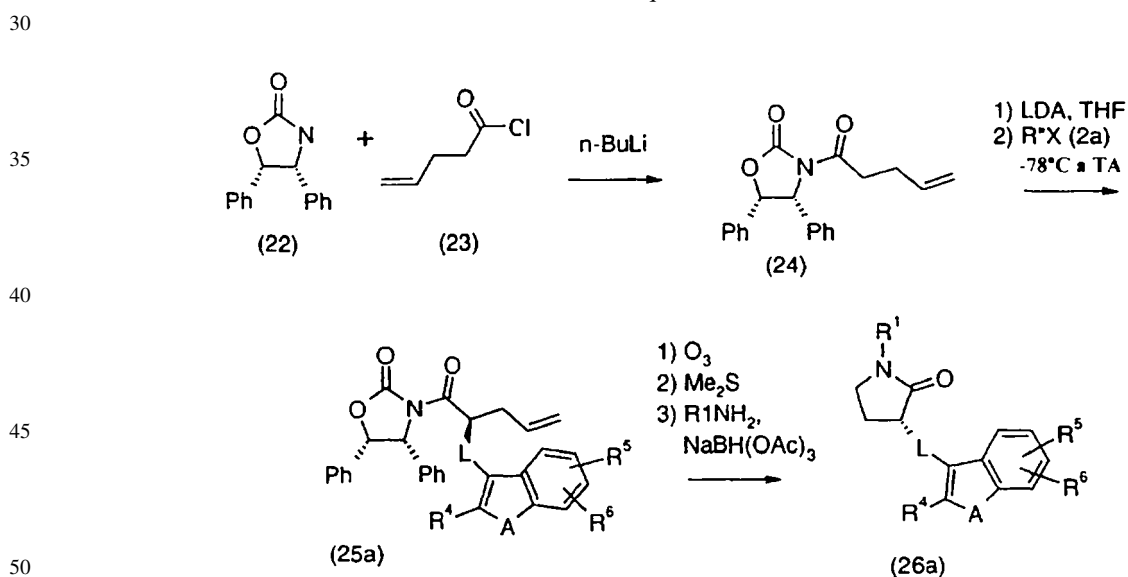
60 En el esquema F, cetonas cíclicas (19) se condensan con clorhidrato de metil-4-aminobutirato (20) en una amina-reducción con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar las lactamas (21) (Syn Lett. (1994) 81-83). La reacción se realiza usando una modificación de las condiciones descritas por Marynoff y col. El disolvente es 1,2-dicloroetano y la reacción necesita 1-4 días para completarse dependiendo de la cetona. En algunos casos, el producto bruto se calienta a reflujo en tolueno para forzar el cierre de anillo y hacer que la reacción se complete. Este ciclado puede hacerse con cetonas de 5, 6 y 7 miembros de anillo (19); sustituidas y no, y con cetales (Y y Z se conectan para formar = OCH₂CH₂O) en el anillo para ayudar en la preparación adicional de productos intermedios avanzados.

ES 2 308 601 T3

Esquema G1



Esquema G2



55

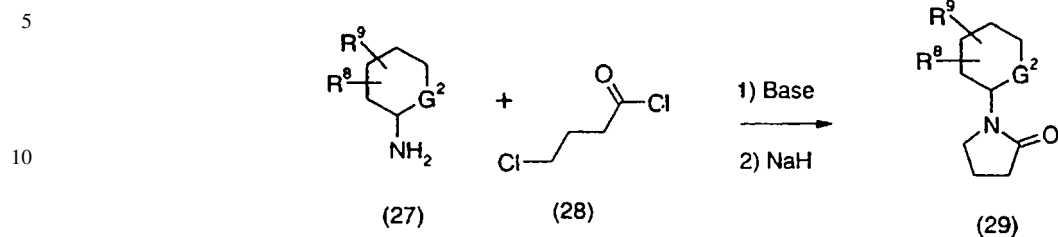
60

65

En el esquema G1 y G2 se muestra una ruta para dar lactamas sustituidas en 3 quirales. La acilación del auxiliar quiral (22) con cloruro de pent-4-enoilo (la acilación con cloruros de acilo insaturados más largos daría lactamas de 6 y más miembros de anillo mediante analogía) proporciona la imida (24). La alquilación de la imida (24) usando las condiciones de alquilación generales del esquema general A proporciona en gran exceso diastereomérico el diastereómero dibujado (25 y 25a). Es probable que puedan utilizarse otros auxiliares quirales similares a (22) con exceso diastereomérico similar o superior. La ozonólisis de la olefina proporciona un producto intermedio de aldehído que se cicla inmediatamente de forma reductora con una amina primaria en condiciones similares a las del esquema F para proporcionar la lactama (26 y 26a) (Bioorg. Med. Chem. Lett. (2003) 2035-2040). Por supuesto, la utilización del otro enantiómero de (22) da el otro enantiómero de (26 y 26a) y se reivindican ambos enantiómeros.

ES 2 308 601 T3

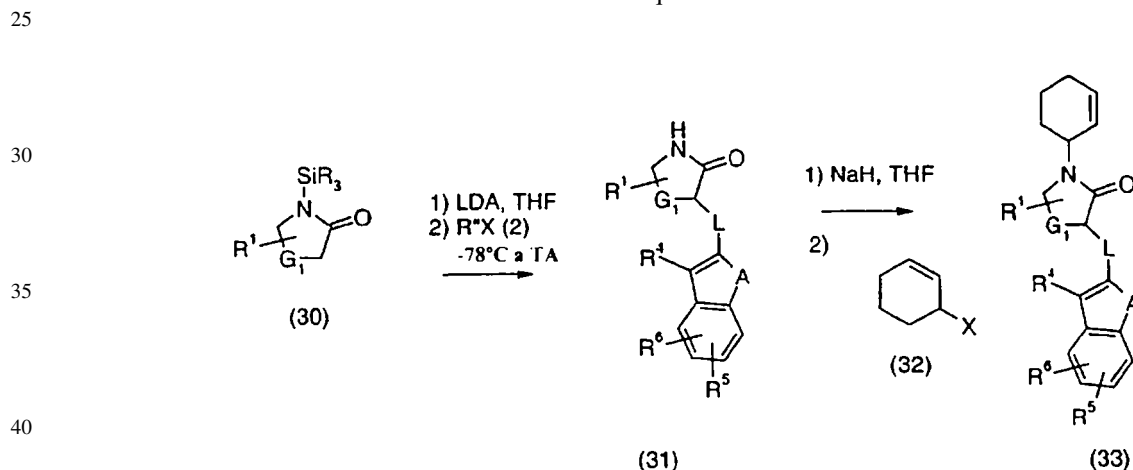
Esquema H



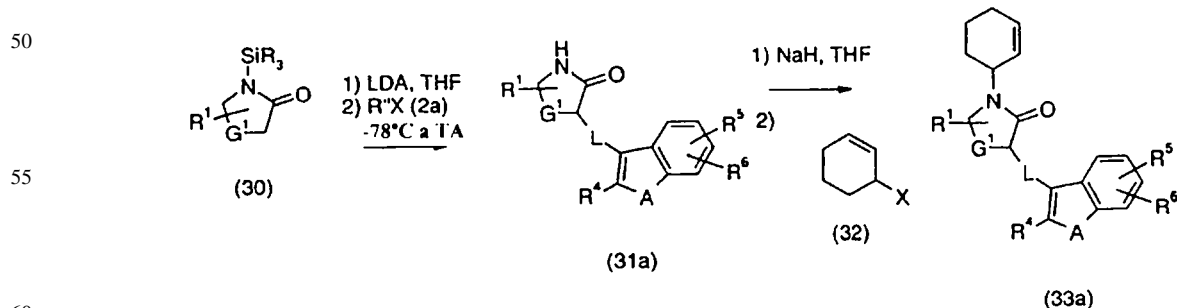
15
20

En el esquema H, ciclohexilaminas sustituidas se acilan con cloruro de 4-clorobutirilo usando trietilamina, piridina u otra base secuestrante de ácidos apropiada. El segundo ciclado se produce algunas veces en esta acilación, pero normalmente es necesaria una base más fuerte tal como NaH o KH para efectuar el segundo ciclado. Probablemente también puedan usarse otras bases fuertes tales como *tert*-BuOK. Este procedimiento es particularmente eficaz para preparar lactamas con un sustituyente 1-alkilo en el resto de amina cíclica.

Esquema I1



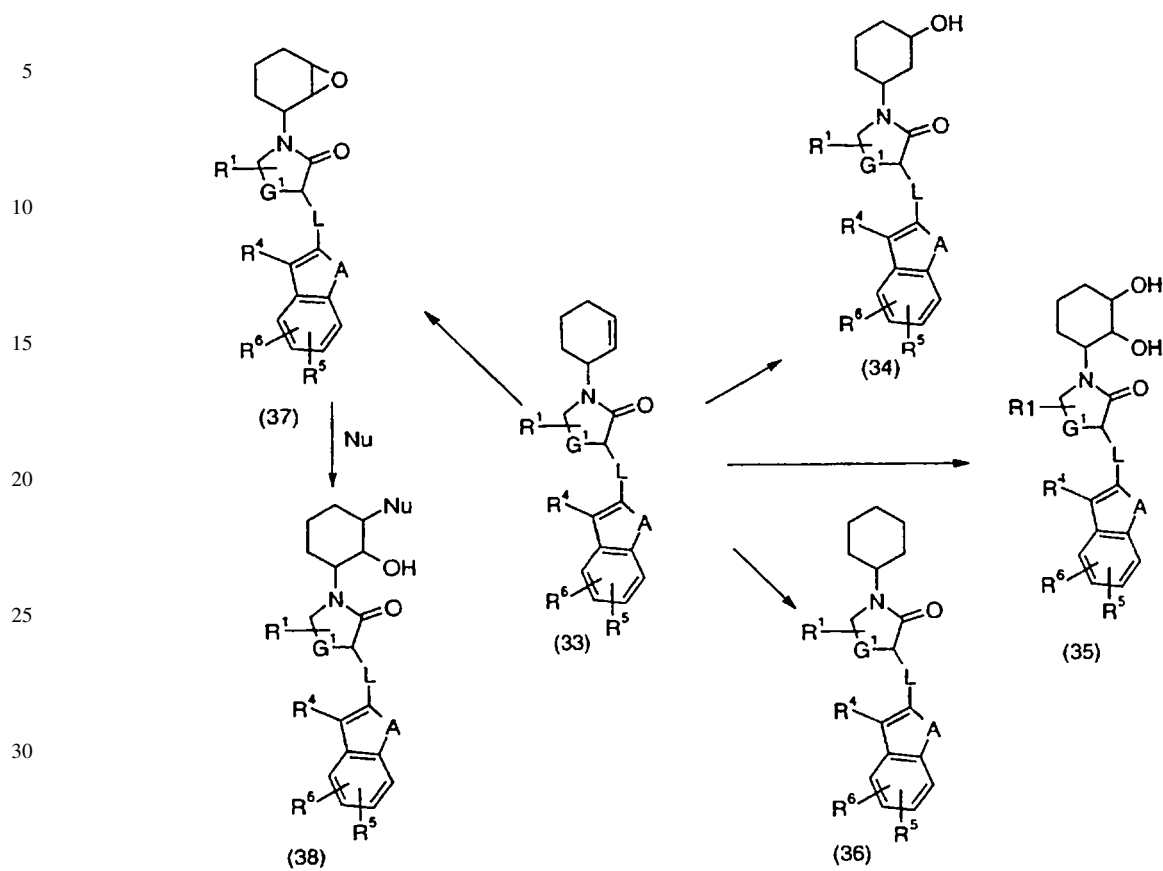
Esquema I2



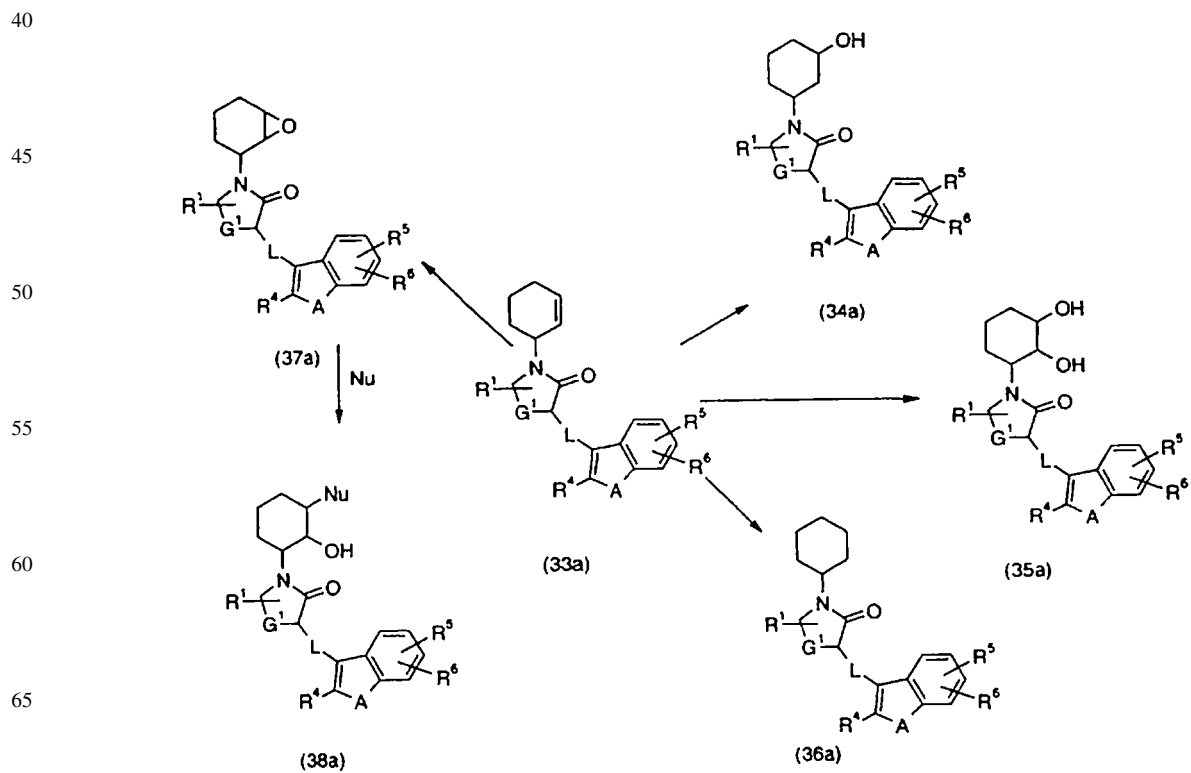
65

En los esquemas I1 y I2, la lactama sililada (30) se alquila mediante tratamiento con LDA, seguido por tratamiento con un agente de alquilación (2 ó 2a) en condiciones similares al esquema A. El resto sililo se elimina en el tratamiento final acuoso de la reacción. El producto de lactama sustituida (31 y 31a) puede N-alkilarse mediante tratamiento con NaH en THF con un 3-halo-ciclohex-1-eno sustituido o sin sustituir para formar la lactama (33 ó 33a).

Esquema J1



Esquema J2



ES 2 308 601 T3

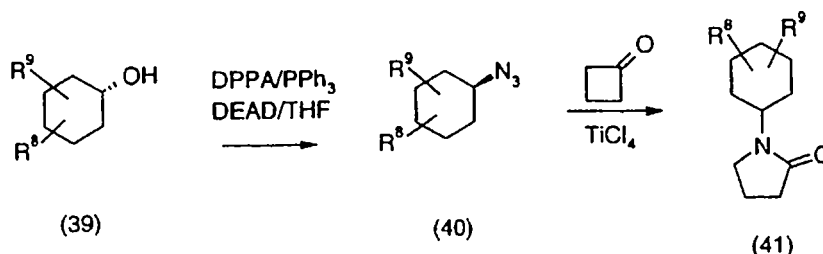
En el esquema J1 y J2, el producto de ciclohexenilo (33 ó 33a) puede oxidarse opcionalmente mediante procedimientos bibliográficos a alcoholes ciclohexílicos (34 ó 34a), dioles (35 ó 35a), reducirse al resto ciclohexilo (36 ó 36a) u oxidarse a un producto intermedio de epóxido (37 ó 37a). El producto intermedio de epóxido (37 ó 37a) puede funcionalizarse adicionalmente con un nucleófilo para formar alcoholes sustituidos (38 ó 38a).

5

Esquema K

10

15



20

25

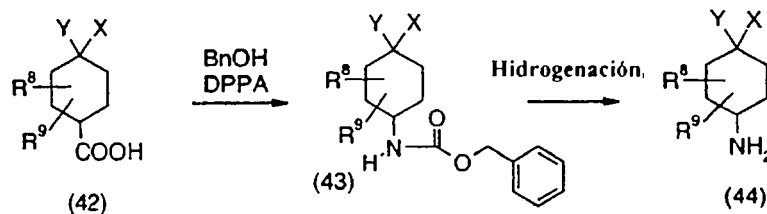
En el esquema K, alcoholes ciclohexílicos sustituidos (39), que están fácilmente disponibles o comercialmente o mediante procedimientos bibliográficos conocidos, pueden convertirse en azidas mediante tratamiento con difenilfosforilazida (DPPA) y trifetilazida y DEAD en THF para formar la azida (40). Durante esta reacción, la estereoquímica relativa del alcohol de partida se invierte y es evidente para aquellos expertos en la materia. El tratamiento de la azida (40) con butirilactona forma la lactama (41). Durante la reacción de Schmidt, la estereoquímica relativa del resto en N respecto a los sustituyentes R^8 y R^9 se conserva como es evidente para aquellos expertos en la materia y se ilustra en los ejemplos de más adelante.

30

Esquema L

35

40



45

50

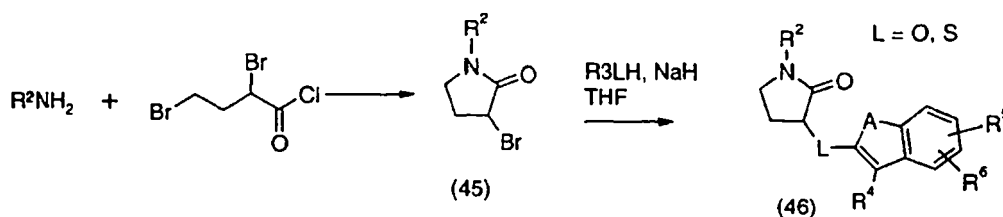
En el esquema L puede obtenerse fácilmente una variedad de ciclohexilaminas sustituidas a partir de los ácidos carboxílicos sustituidos (42), que se preparan fácilmente mediante procedimientos bibliográficos conocidos [es decir, alquilación de un ácido carboxílico principal con RX (X = haluro o triflato)]. En este procedimiento, el ácido carboxílico se somete primero a transposición de Curtius en presencia de alcohol bencílico para formar el carbamato de CBZ (43). En esta reacción, la estereoquímica relativa del material de partida (42) se conserva como es evidente para aquellos expertos en la materia. La hidrogenación del carbamato de CBZ forma la amina (44). Puede usarse una variedad de condiciones de hidrogenación para efectuar esta transformación como es evidente para aquellos expertos en la materia (es decir, véase el libro de grupos protectores de Greene para numerosas condiciones) (Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y.). Estos materiales de partida de amina (44) son materiales de partida útiles para los esquemas E, G, H y M para preparar las lactamas reivindicadas.

55

Esquema M1

60

65

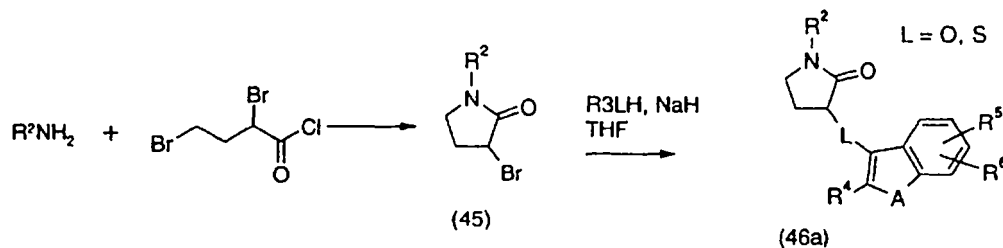


ES 2 308 601 T3

Esquema M2

5

10



15

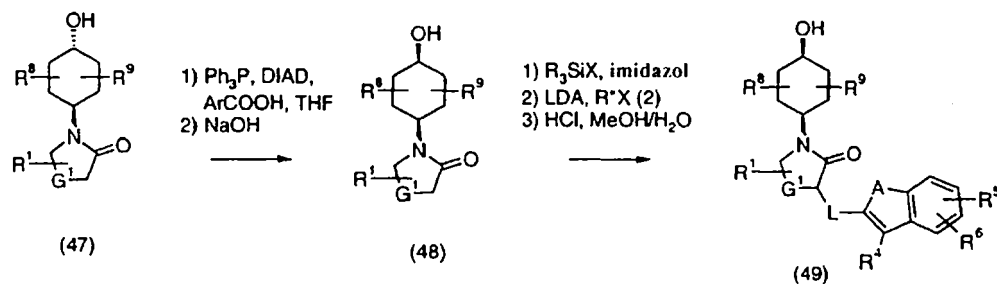
En los esquemas M1 y M2, las aminas se acilan y se ciclan con cloruro de 2,4-dibromobutilo para producir las 3-bromopirrolidinonas N-alkiladas (45) en buen rendimiento (J. Med. Chem. (1987) 30, 1995-1998). El bromuro puede desplazarse mediante hidroxibenzotiofenos, hidroxibenzofuranos, tiobenzotiofenos, tiobenzofuranos, aminobenzofuranos, aminobenzotiofenos, alcoholes, tioles y aminas para formar las lactamas (46 ó 46a) [$L = O, S$].

20

Esquema N1

25

30



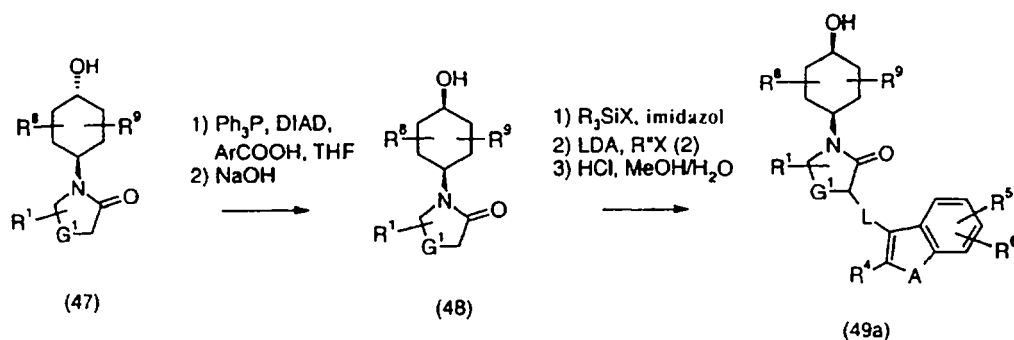
35

Esquema N2

40

45

50

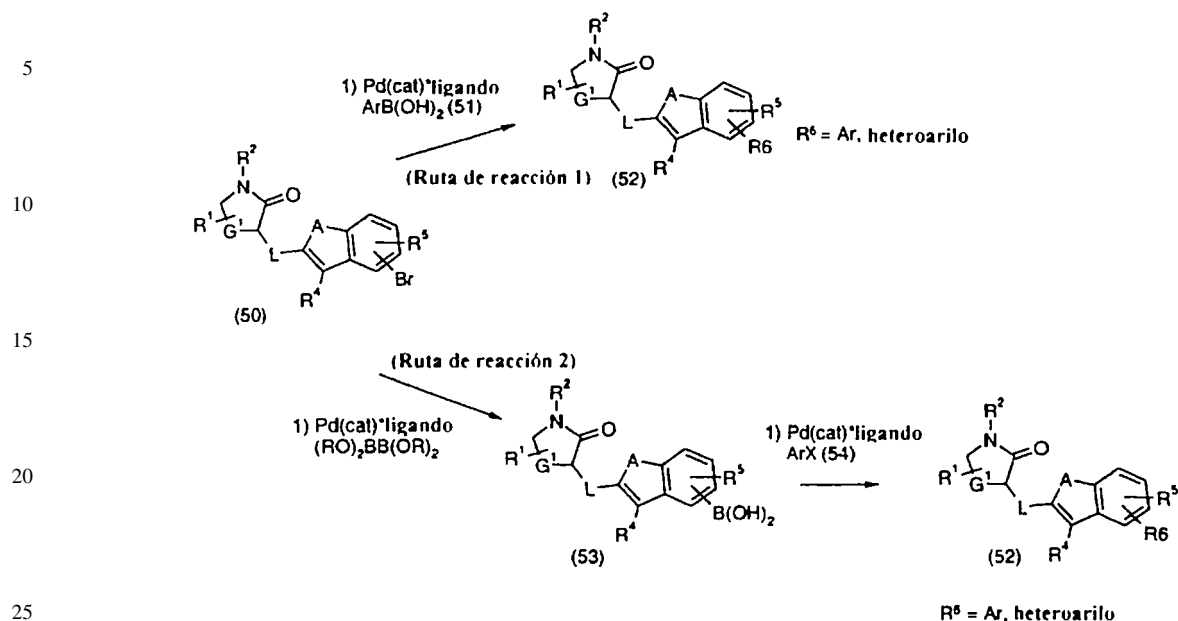


55

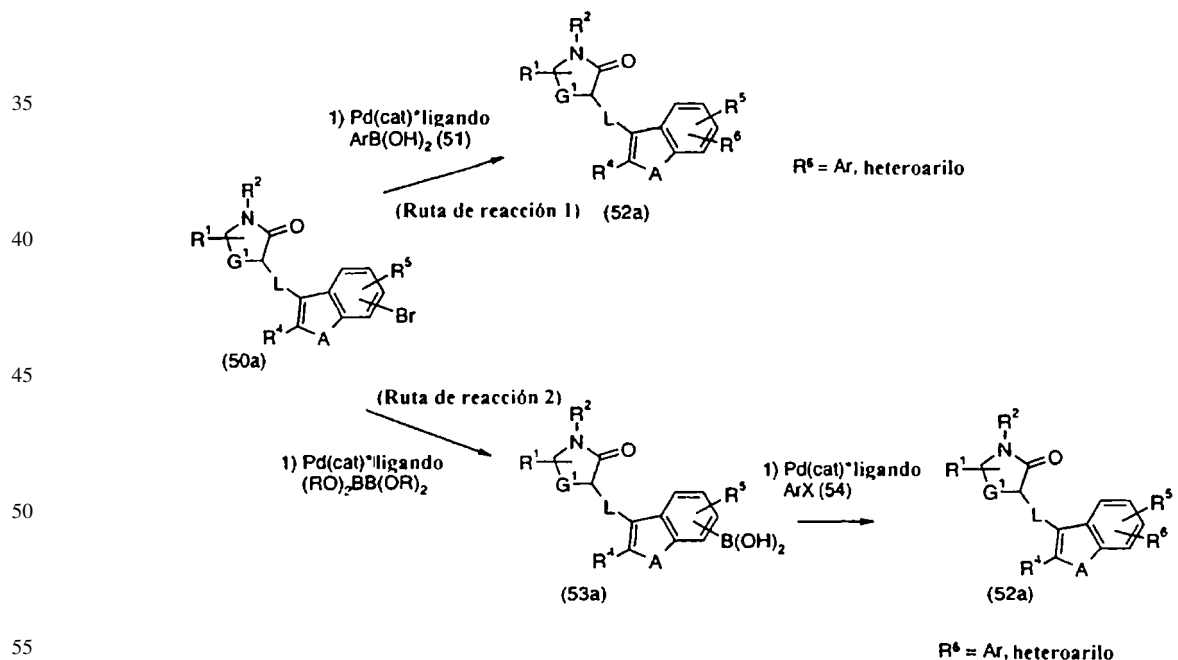
En el esquema N1 y N2, una lactama sustituida con hidroxilo (47) se invierte estereoquímicamente con la reacción de Mitsunobu para formar su diastereómero (48) (aquí se ilustra una conversión de *trans* a *cis*; pero la inversa también podría hacerse fácilmente). Las lactamas sustituidas con alcohol se alquilan convenientemente protegiendo primero el resto alcohol con un grupo protector sililo (se usa TBS, pero podría emplearse una variedad de grupos protectores de Protecting Groups in Org Synthesis de Greene) y luego se alquilan empleando las condiciones del esquema A. La desprotección del alcohol con condiciones apropiadas (es conveniente la desprotección con ácido/ HCl o fluoruro de restos sililo) da las lactamas hidroxiladas (49 y 49a).

65

Esquema O1



Esquema O2



60

65

En los esquemas O1 y O2, las heteroarilbromolactamas (50 ó 50a) (bromo como se indica por Br* también puede ser I, Cl o OTf y esta misma química produciría los compuestos dibujados con los catalizadores apropiados conocidos en la bibliografía por aquellos expertos en la materia) se convierten en los compuestos de biaril/arilheteroarilo acoplado al ácido aril/heteroarilborónico apropiado (51 ó 51a) mediante la ruta de reacción 1 para producir las lactamas (52 ó 52a) directamente. El conector (L) puede ser cualquiera de los siguientes [CH₂, CHR, O, S o (CH₂)_n]. También es conveniente preparar el producto intermedio convergente del ácido borónico (53 y 53a) y acoplarlo con el sistema de Pd(cat)-ligando apropiado con una variedad de haluros/triflato de arilo/heteroarilo (54) para formar las lactamas en dos etapas como se muestra en la ruta de reacción 2. Esta ruta es conveniente y más flexible si los ácidos borónicos (51) no son fáciles de preparar o se obtienen a partir de fuentes comerciales o procedimientos bibliográficos.

ES 2 308 601 T3

Esquema P1

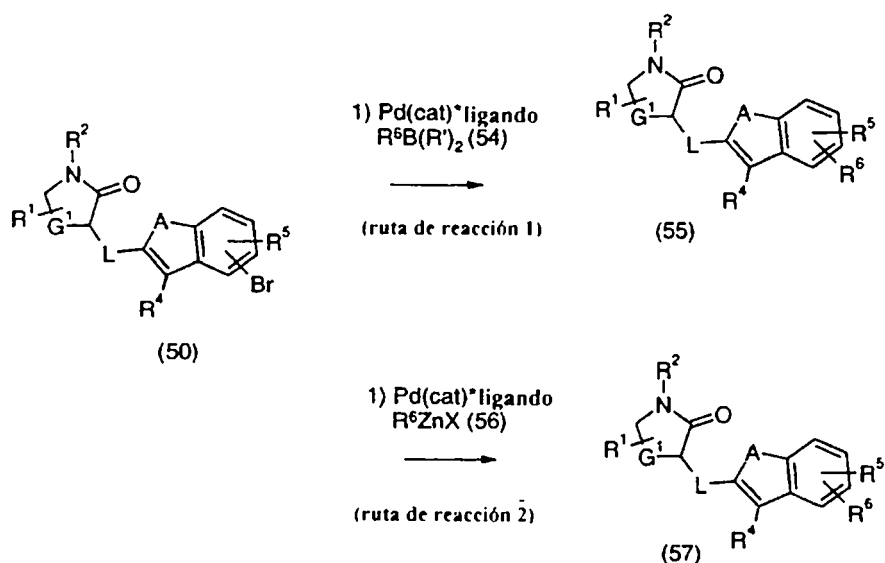
5

10

15

20

25



Esquema P2

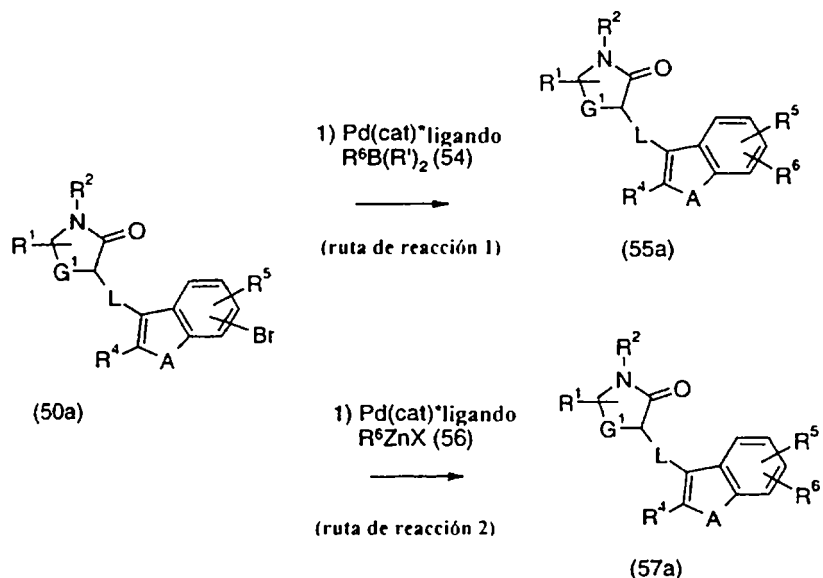
30

35

40

45

50



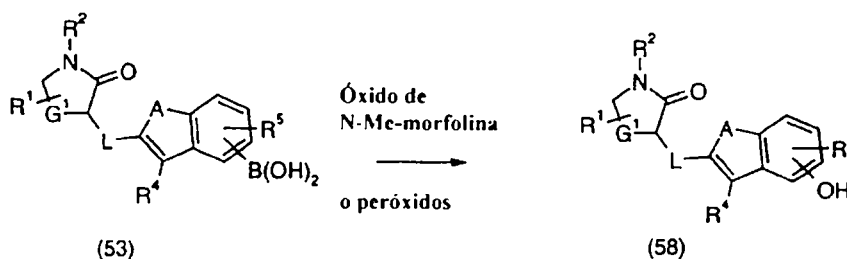
55

60

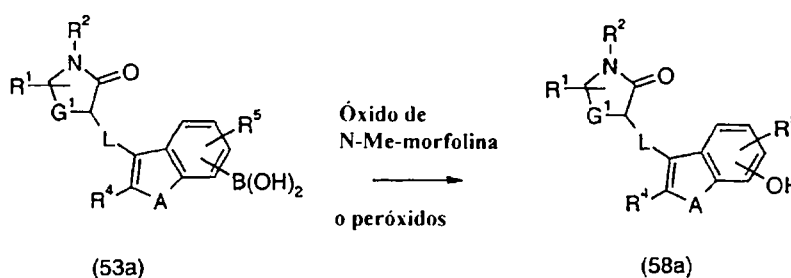
65

En los esquemas P1 y P2, los bromuros de heteroarilo (también podría esperarse que el Br se sustituyera por OTf, I) se convierten convenientemente en arilalquil-lactamas sustituidas (por ejemplo, conversión de Br, I, Cl o Tf en alquilo). Esta conversión (ruta de reacción 1) se logra mediante inserción catalizada por Pd de (R⁶)₃B (54) o BBN-R6 [una subclase de (54) (preparada a partir de o la adición regioselectiva de BBN-H a alquenos primarios o mediante adición organometálica de R6-metal a BBN-OMe)]. En la ruta de reacción 2, la conversión organometálica para introducir restos alquilo que contienen nitrilo, éster y otra funcionalidad es una inserción de Negishi catalizada por Pd de un haluro de R⁶cinc (56) en el haluro/triflato (50 ó 50a) para producir las lactamas (57 ó 57a). Esta ruta es el procedimiento preferido para la preparación de compuestos de estructura en los que R⁶ = (CH₂)_nGF (GF = COOR, CN). Puede usarse una reacción de Negishi similar para producir (57 ó 57a) en el que R⁶ = CN cuando R⁶ZnX (56) se reemplaza por ZnCN en la reacción.

Esquema Q1



Esquema Q2

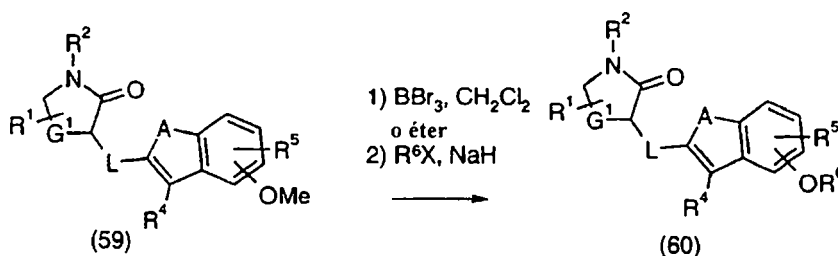


30

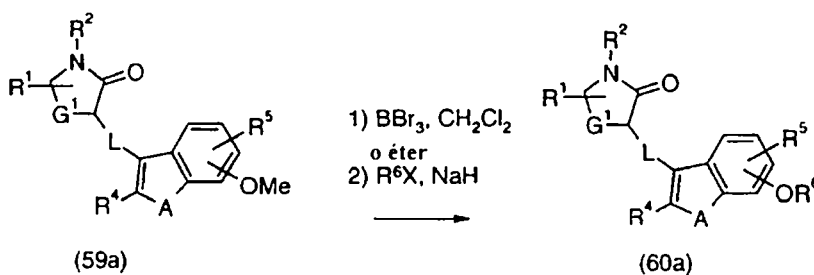
35

En los esquemas Q1 y Q2, los ácidos borónicos (53 ó 53a) preparados en el esquema O1 y O2 se convierten convenientemente en lactamas heteroarómicas sustituidas con hidroxilo (58 y 58a) mediante oxidación con óxido de *N*-metilmorfolina en un disolvente adecuado o mediante tratamiento del ácido borónico con otro agente de oxidación tal como peróxidos. Igualmente también podrían utilizarse otros oxidantes conocidos en la bibliografía. Estas lactamas heteroarómicas sustituidas con hidroxilo (58 y 58a) son materiales de partida útiles en alquilaciones como en el esquema R.

Esquema R1

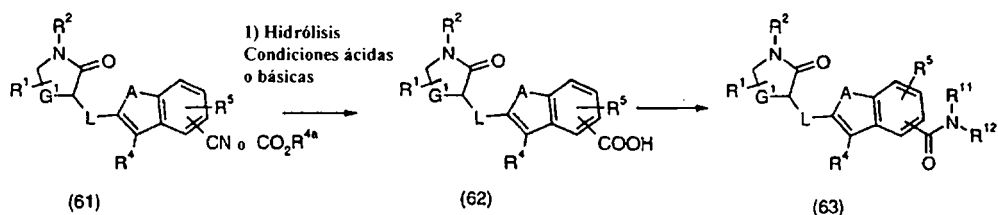


Esquema R2

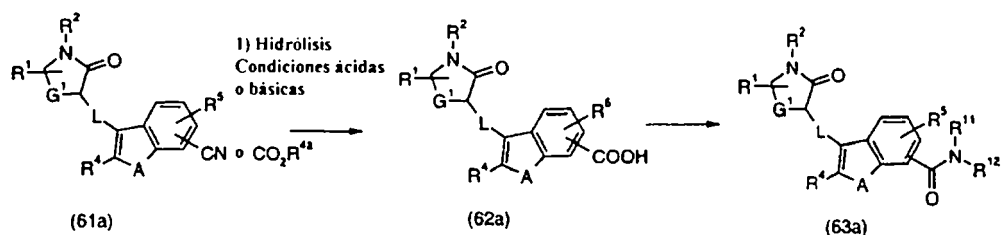


En los esquemas R1 y R2, las lactamas funcionalizadas con metoxi preparadas mediante uno de los esquemas anteriores pueden elaborarse adicionalmente mediante desmetilación del resto OCH_3 de la lactama (59 ó 59a) para preparar una lactama heteroaromática sustituida con hidroxilo (58 ó 58a) que puede alquilarse con $(\text{CH}_2)_n\text{GF}$ (GF = grupo funcionalizado) para producir la lactama (60 ó 60a). Esta química se usa para introducir restos en los que $\text{R} = (\text{CH}_2)_n\text{GF}$ en la que GF = éster, ácido, aminas primarias, secundarias y terciarias. Se espera que las reacciones de Mitsunobu de las lactamas heteroaromáticas sustituidas con hidroxilo (58 ó 58a) con alcoholes también puedan producir las lactamas (60 ó 60a). Este debería ser el procedimiento preferido para sustituyentes R^6 más funcionalizados y sensibles.

Esquema S1



Esquema S2



En los esquemas S1 y S2, los nitrilos (61 ó 61a) preparados mediante el esquema P o los ésteres (61 ó 61a) (en los compuestos sustituidos con biarilo preparados hasta la fecha mediante el esquema O) se hidrolizan en condiciones básicas o ácidas habituales (la condición óptima varía con la sensibilidad de R^4 y R^5) para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico (62 ó 62a) que se elabora adicionalmente usando procedimientos de acoplamiento habituales de dicarbodiimida para preparar amidas (63 ó 63a). Otras técnicas de acoplamiento de amidas (que son numerosas y conocidas para aquellos expertos en la materia) darían amidas (63 ó 63a).

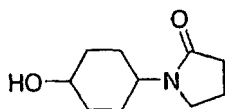
Detalles experimentales generales

Se usa un espectrómetro Varian INOVA 400 MHz para obtener los espectros de RMN ^1H en el disolvente indicado. Se usa un instrumento Finnigan LCQ Duo usando una fase móvil de 50% de acetonitrilo, 25% de metanol y 25% de acetato de amonio acuoso 2 mM para obtener los espectros de masas por electropulverización. Se usa un instrumento Varian Prostar 210 equipado con un detector PDA para ejecutar la HPLC analítica. Se usa una columna YMC ODS-AQ de 5 cm con un tamaño de partícula de 3 micrómetros como fase estacionaria y se usa TFA al 0,1% en agua como fase móvil A y se usa TFA al 0,05% en acetonitrilo como fase móvil B. El procedimiento habitual es un gradiente del 5 al 95% de B durante 5 minutos, a menos que se indique lo contrario. Los materiales de partida o se compran comercialmente, se preparan como se describe o se preparan mediante el procedimiento bibliográfico indicado. Se usa ChemDraw versión 7.0.1 (CambridgeSoft) para nombrar las preparaciones y ejemplos.

Preparaciones y ejemplos

Preparación 1

1-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

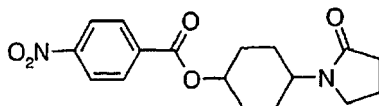


ES 2 308 601 T3

Añadir *trans*-4-aminociclohexanol (230 g; 2,0 mol) a γ -butirolactona (140 ml; 1,82 mol) en un matraz redondo de 1 l equipado con en general agitador magnético, termómetro y condensador/burbujeador de nitrógeno. Calentar a 190°C durante 68 horas. Enfriar a temperatura ambiente y disolver en agua (1 l). Extraer en diclorometano (10 x 1,5 l). Secar los extractos sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para dar un sólido marrón. Triturar con éter dietílico para proporcionar 144,7 g (43%) del compuesto del título: EM-CL (M+1 = 184).

Preparación 2

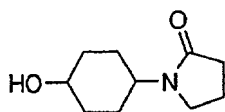
10 *Éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico de ácido cis-4-nitrobenzoico*



Disolver 1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (preparación 1) (144 g; 0,79 mol) en tetrahidrofurano seco (5 l) y enfriar hasta -5°C bajo nitrógeno. Añadir trifenilfosfina (310 g; 1,185 mol) y ácido 4-nitrobenzoico (198 g; 1,185 mol). Añadir gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (230 ml; 1,185 mol) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Añadir hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (1 l). Extraer en diclorometano (2 x 2,5 l) en un embudo de separación de 20 l. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar sobre gel de sílice (50-100% de iso-hexano/acetato de etilo, luego 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar 163 g (62%) del compuesto del título.

Preparación 3

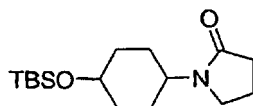
30 *cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



Disolver éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico de ácido *cis*-4-nitrobenzoico (preparación 2) (87,9 g; 264 mmol) en metanol (1,35 l) y agua (150 ml) y añadir carbonato de potasio (109,5 g; 800 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante la noche para dar un precipitado blanco. Evaporar a sequedad. Destilar azeotrópicamente con etanol (x2). Agitar en tetrahidrofurano (1 l) durante 1 hora, luego filtrar. Evaporar el filtrado hasta un aceite y cristalizar en éter dietílico (100 ml) para proporcionar 40 g (83%) del compuesto del título.

Preparación 4

50 *cis*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona



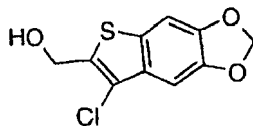
Disolver *cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (preparación 3) (40 g; 220 mmol) en diclorometano seco (1 l). Añadir imidazol (22,5 g; 330 mmol) seguido por cloruro *tert*-butildimetilsililo (50 g; 330 mmol). Agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Lavar con agua (250 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml). Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar hasta un aceite. Pasar a través de una almohadilla de gel de sílice con iso-hexano/acetato de etilo (0-50%) para proporcionar 51 g (79%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido transparente: EM-CL (M+1 = 298,5).

ES 2 308 601 T3

Preparación 5

(7-Cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indacen-6-il)-metanol

5



10

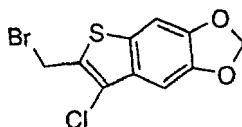
Añadir lentamente una disolución de cloruro de 7-cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indacen-6-carbonilo (2,00 g, 7,27 mmol) en THF (15 ml) a una mezcla de borohidruro de sodio (6 equivalentes molares) en EtOH (20 ml/g) a 0°C. Agitar a temperatura ambiente durante una hora. Inactivar con agua (60 ml/g). Concentrar hasta el volumen del agua añadida. Extraer con éter, lavar con agua, salmuera, secar y concentrar para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,64 g, 93%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,92 (d, 2H), 1,89 (t, 1H).

15

20 Preparación 6

6-Bromometil-7-cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indaceno

25



30

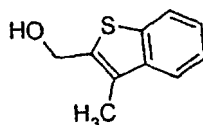
Añadir una disolución de tribromuro fosforoso (1,5 equivalentes) en éter (10 ml/g) a una disolución de (7-cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indacen-6-il)-metanol (1,64 g, 6,8 mmol) en éter (20 ml/g) a 0°C. Agitar a temp ambiente durante una hora. Verter sobre agua con hielo, lavar con agua, bicarbonato sódico saturado, salmuera, secar y concentrar para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,96 g, 95%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,72 (d, 2H).

35

40 Preparación 7

(3-Metil-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol

45



50

Añadir gota a gota una disolución de 3-metilbenzo(b)tiófeno-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 24,2 mmol) en THF (25 ml) a una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (121 ml, 121 mmol) a 0°C. Agitar 1 hora. Añadir en partes un exceso de sulfato de sodio decahidratado (lentamente al principio), agitar durante 30 minutos a 0°C, luego 2 horas a temperatura ambiente. Filtrar y lavar la torta con THF. Concentrar los filtrados combinados para proporcionar el producto dibujado como un sólido blanco (3,60 g, 83%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,81 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,92 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,77 (t, 1H).

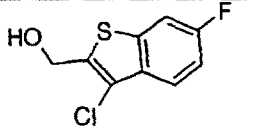
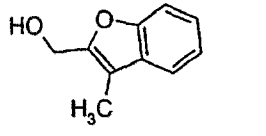
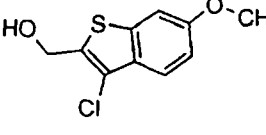
55

60

65

TABLA I

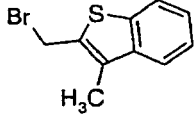
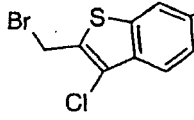
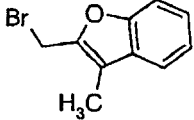
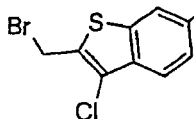
Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se describen en la preparación 5, excepto que se usan los reactivos en la columna "Reactivos usados".

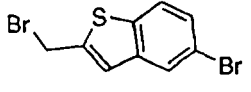
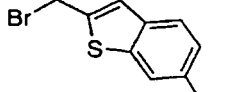
Preparación	Estructura y nombre	Reactivos usados	
9	 (3-Cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol	cloruro de 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-carbonilo (2,00 g, 8,03 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,74 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,96 (d, 2H), 1,97 (t, 1H).
11	 (3-Metil-benzofuran-2-il)-metanol	cloruro de 3-metil-benzofuran-2-carbonilo (5,00 g, 25,7 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,49 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,76 (d, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (t, 1H)
13	 (3-Cloro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol	cloruro de 3-cloro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonilo (1,82 g, 6,97 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,67 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,94 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,91 (t, 1H)

ES 2 308 601 T3

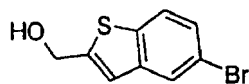
TABLA 2

Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se describen en la preparación 6, excepto que se usan los reactivos en la columna "Reactivos usados".

Preparación	Estructura y nombre	Reactivos usados	
8	 <p>2-Bromometil-3-metil-benzo[b]tiofeno</p>	3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (3,60 g, 20,2 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,39 (s, 3H)
10	 <p>2-Bromometil-3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno</p>	(3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (1,65 g, 7,62 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,75 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,78 (d, 2H)
12	 <p>2-Bromometil-3-metil-benzofurano</p>	(3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (4,02 g, 24,8 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,46 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,25 (s, 3H)
14	 <p>2-Bromometil-3-cloro-6-metoxi-benzo[b]tiofeno</p>	(3-cloro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (1,25 g, 5,47 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,67 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)

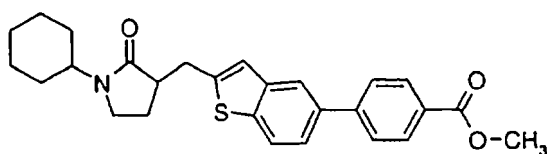
5 10 15 20 25	16	 5-Bromo-2-bromometil-benzo[b]tiofeno	(5-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (10,3 g, 42 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,85-7,87 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 4,76 (s, 2H)
15 20 25	17	 6-Bromo-2-bromometil-benzo[b]tiofeno	(6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (2,5 g, 10 mmol)	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,92-7,94 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,59, 1,95 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,75 (s, 2H)

Preparación 15

(5-Bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol

Disolver ácido 5-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21,2 g, 82,5 mmol) en THF (150 ml). Enfriar hasta 0°C con un baño de hielo. Añadir complejo de BH₃ 2 M-sulfuro de dimetilo en THF (82,5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Inactivar mediante la adición cuidadosa de agua. Repartir entre éter y NaHCO₃ saturado, lavar con agua, salmuera, secar y concentrar. Purificar mediante cromatografía en columna eluyendo con 3:1 de hexanos:acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco (10,3 g): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,94 (d, 2H), 1,91 (t, 1H).

Preparación 18

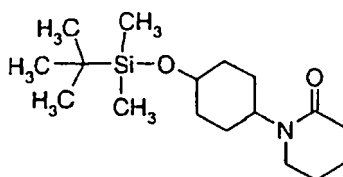
Éster metílico de ácido 4-[2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[b]tiofen-5-il]-benzoico

Usando el procedimiento para sintetizar el ejemplo 17 y usando los reactivos 3-(5-bromo-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (250 mg, 0,64 mmol) y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (200 mg, 1 mmol) se proporciona el compuesto del título como un polvo blanco (160 mg, 78%): EM (APCI-modo pos) m/z (intensidad rel): 342,2 (M+H, 100%).

ES 2 308 601 T3

Preparación 19

Trans-1-(4-[*tert*-butil-dimetil-silaniloxi]-ciclohexil)-piperidin-2-ona



Éster bencílico de ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico: Combinar clorhidrato de *trans*-ciclohexilamina (14,0 g, 92,3 mmol), carbonato sódico (19,6 g, 0,185 mol), DCM (50 ml), agua (50 ml) y agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente. Añadir gota a gota cloroforniato de benzoílo (15,6 ml, 111 mmol) a la mezcla de reacción y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Separar la fase orgánica, lavar con agua (3 x 50 ml) y secar sobre Na₂SO₄ anhidro. Evaporar el disolvente para obtener el producto intermedio deseado como un sólido blanco (22,7 g, 99%).

Éster bencílico de ácido *trans*-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-carbámico: Combinar éster bencílico de ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico (16,0 g, 0,064 mol), imidazol (13,9 g, 0,10 mol) y THF anhidro (300 ml), añadir cloruro de *tert*-butildimetilsililo (14,5 g, 0,10 mol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Lavar la mezcla de reacción con agua (250 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml) y secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Eliminar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0 al 30% de EtOAc en hexano) para obtener el producto intermedio deseado como un aceite transparente (23,0 g, 98%).

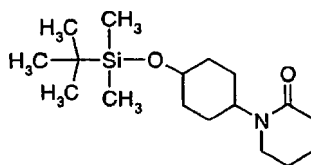
Trans-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilamina: Combinar éster bencílico de ácido *trans*-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-carbámico (23,0 g, 0,06 mol), paladio, 10% en peso sobre carbón activado (0,5 g), en EtOAc (100 ml) y cargar el matraz con hidrógeno (345 kPa (50 psi)). Después de 3 horas, filtrar la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y evaporar el disolvente para obtener el producto intermedio deseado como un aceite oscuro (14,4 g, 99%): EM (EI) *m/z* = 229 (M+).

[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-amida de ácido *trans*-5-cloro-pentanoico: Combinar ácido 5-clorovalérico (19,7 g, 0,16 mol), cloruro de tionilo (20 ml) y someter a reflujo durante 3 horas. Eliminar el cloruro de tionilo sin reaccionar mediante evaporación con tolueno (3 x 10 ml) para obtener cloruro de 5-cloro-pentanoílo como un aceite transparente (24,1 g, 97%). Combinar *trans*-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilamina (17,7 g, 0,08 mol) y piridina anhidra (10,9 ml, 0,23 mol) en DCM anhidro (100 ml) y enfriar hasta 0°C. Añadir gota a gota cloruro de 5-cloro-pentanoílo (14,2 g, 0,09 mol) a la mezcla de reacción y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Repartir la mezcla de reacción entre salmuera y EtOAc. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, evaporar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0 al 30% de EtOAc en hexano) para obtener el producto intermedio deseado como un aceite incoloro (22,7 g, 85%): EM (ES+) *m/z* = 349 (M+H)⁺.

Trans-1-(4-[*tert*-butil-dimetil-silaniloxi]-ciclohexil)-piperidin-2-ona: Disolver [4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-amida de ácido *trans*-5-cloro-pentanoico (22,7 g, 65,1 mmol) en THF anhidro (500 ml), añadir hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 13,0 g, 0,32 mol) en partes y calentar la mezcla de reacción a 70°C durante 18 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, inactivar con agua (200 ml) y extraer con DCM (3 x 100 ml). Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, eliminar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0 al 50% de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15,0 g, 74%): EM (ES+) *m/z* = 312 (M+H)⁺.

Preparación 20

Cis-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-piperidin-2-ona



Trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona: Disolver *trans*-1-(4-[*tert*-butil-dimetil-silaniloxi]-ciclohexil)-piperidin-2-ona (10 g, 21,1 mmol) en etanol que contiene ácido clorhídrico concentrado (5% v/v, 30 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Evaporar el disolvente, recoger el residuo en DCM (300 ml) y lavar con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y eliminar el disolvente para obtener el producto intermedio deseado como un aceite transparente (4,0 g, 95%): EM (ES+) *m/z* = 198 (M+H)⁺.

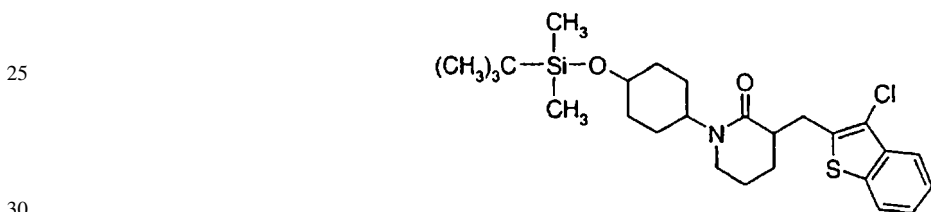
ES 2 308 601 T3

5 *Éster 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexílico de ácido cis-4-nitrobenzoico*: Disolver *trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona (4,0 g, 20,0 mol) en THF (250 ml), enfriar hasta -5°C y añadir trifenilfosfina (12,0 g, 0,05 mol) y ácido benzoico (8,4 g, 0,05 mol). Añadir gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (10,1 g, 0,05 mol) a la mezcla de reacción, calentar a temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. Inactivar la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y extraer con DCM (3 x 100 ml). Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, eliminar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para obtener el producto intermedio deseado (5,0 g, 72%): EM (ES+) $m/z = 347$ (M+H)⁺.

10 *Cis-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-piperidin-2-ona*: Disolver éster 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexílico de ácido *cis*-4-nitrobenzoico (5,0 g, 14,4 mmol) en metanol (150 ml), añadir agua (20 ml), K₂CO₃ (8,7 g, 0,06 mol) y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Extraer la mezcla de reacción con DCM (2 x 100 ml), secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y eliminar el disolvente para obtener *cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona como aceite transparente (6,0 g). Combinar *cis*-1-(4-hidroxiciclohexil)-piperidin-2-ona (6,0 g, 0,03 mol), imidazol (3,1 g, 0,05 mol), clordimetilsilano de *tert*-butilo (6,9 g, 0,05 mol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Lavar la mezcla de reacción con agua (150 ml) y secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Eliminar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0 al 50% de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título como un aceite transparente (3,4 g, 76%): EM (ES+) $m/z = 312$ (M+H)⁺.

Preparación 21

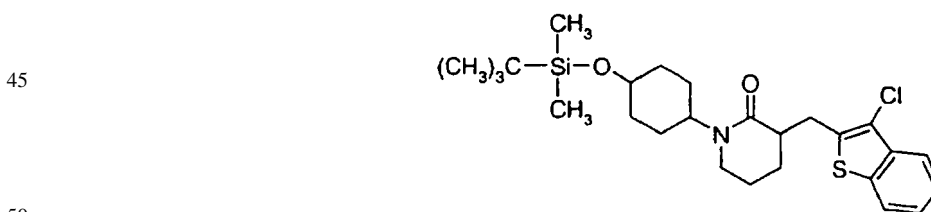
20 *Trans-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-piperidin-2-ona*



35 Poner *trans*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-piperidin-2-ona (300 mg, 0,96 mmol) en 7,0 ml de THF, enfriar hasta -78°C y tratar con LDA (0,72 ml, 1,5 mmol). Agitar durante 5,0 minutos, tratar con 2-bromometil-3-cloro-benzo[b]tiofeno 2,0 M (375 mg, 1,5 mmol) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. El inactivar la reacción con cloruro de amonio, extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio y purificar mediante cromatografía sobre sílice (0-25% de acetato de etilo/hexanos) proporciona 310 mg (65%).

Preparación 22

40 *Cis-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-piperidin-2-ona*



55 Poner *cis*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-piperidin-2-ona (300 mg, 0,96 mmol) en 7,0 ml de THF, enfriar hasta -78°C y tratar con LDA 2,0 M (0,72 ml, 1,5 mmol). Agitar durante 5,0 minutos, tratar con 2-bromometil-3-cloro-benzo[b]tiofeno (250 mg, 0,96 mmol) y agitar a -78°C durante cinco horas y calentar a temperatura ambiente. El inactivar la reacción con cloruro de amonio, extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio y purificar mediante cromatografía sobre sílice (0-25% de acetato de etilo/hexanos) proporciona 166 mg (35%).

Ejemplo 1

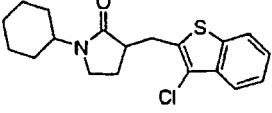
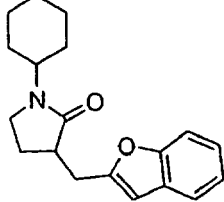
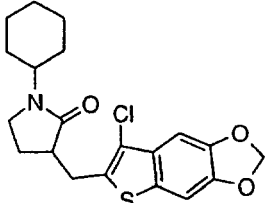
60 *3-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona*

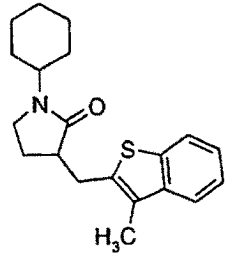
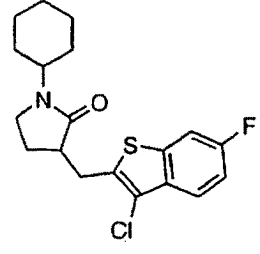
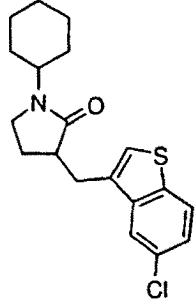
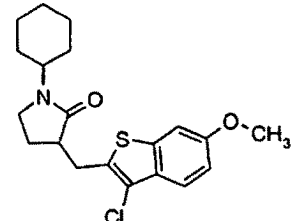


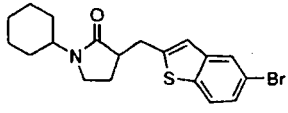
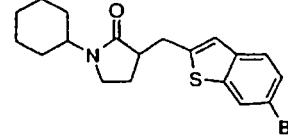
ES 2 308 601 T3

Poner 1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (500 mg) en THF (30 ml) y enfriar hasta -78°C. Añadir lentamente diisopropilamida de litio (LDA) (2 M, 1,5 eq) y agitar durante 15 minutos. Añadir 2-bromometil-benzo[*b*]tiofeno [J. Med. Chem. (1992) 1176-1183] (815 mg, 3,59 mmol) y agitar durante 3 horas. Inactivar con cloruro de amonio y extraer con diclorometano. Secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar mediante gel de sílice (20-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar 670 mg, 71% del compuesto del título como un polvo blanco. EM (APCI-modo pos) *m/z* (intensidad rel) 314 (100).

TABLA 3

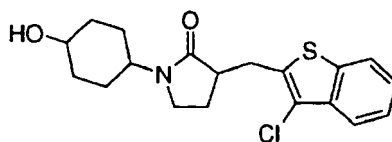
Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se describe en el ejemplo 1, excepto que se usan los reactivos en la columna "Reactivos usados".			
Ejemplo	Estructura y nombre	Reactivos usados	Espec de masas
2	 <p>3-(3-Cloro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (959 mg, 5,73 mmol) y 2-bromometil-3-clorobenzo[<i>b</i>]tiofeno (documento US 4.939.140) (1,00 g, 3,82 mmol)	(APCI-modo pos) <i>m/z</i> (intensidad rel) 348 (100), 350 (40)
3	 <p>3-Benzofuran-2-ilmetil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (357 mg, 2,13 mmol) y 2-bromometil-benzofurano [J. Med. Chem. (1987) 400-405] (300 mg, 1,42 mmol)	(APCI) <i>m/z</i> = 298,2 (M+H)
4	 <p>3-(7-Cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indacene-6-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (0,360 g, 2,15 mmol) y 6-bromometil-7-cloro-1,3-dioxa-5-tia-s-indaceno (0,439 g, 1,44 mmol)	(APCI-modo pos) <i>m/z</i> (intensidad rel) 392,2 (100), 394,1 (40)

5	 <p>1-Ciclohexil-3-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (620 mg, 3,70 mmol) y 2-bromometil-3-metil-benzo[b]tiofeno (600 mg, 2,47 mmol)	(APCI) m/z = 328,2 (M+H)
6	 <p>3-(3-Cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (0,396 mg, 2,37 mmol) y 2-bromometil-3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno (0,389, 1,39 mol)	(APCI-modo pos) m/z (intensidad rel) 366,2 (100), 368,2 (40)
7	 <p>3-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (400 mg, 2,39 mmol) y 5-bromo-3-clorometil-benzo[b]tiofeno (938 mg, 3,59 mmol)	(APCI) m/z = 348,2 (M+H)
8	 <p>3-(3-Cloro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>	1-ciclohexilpirrolidinona (1,118 g, 6,69 mmol) y 2-bromometil-3-cloro-6-metoxi-benzo[b]tiofeno (1,30 g, 4,46 mmol)	(APCI) m/z = 378,2 (M+H)

5		3-(3-Cloro-6-metoxi-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona		
10	9	 3-(5-Bromo-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona	1-ciclohexilpirrolidinona (6,8 g, 40 mmol) y 5-bromo-2-bromometil-benzo[<i>b</i>]tiofeno (6,0 g, 20 mmol)	(APCI-modo pos) <i>m/z</i> (intensidad rel): 392,1 (M+H, 100%)
20	10	 3-(6-Bromo-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona	1-ciclohexilpirrolidinona (0,7 g, 4 mmol) y 6-bromo-2-bromometil-benzo[<i>b</i>]tiofeno (0,5 g, 2 mmol)	(APCI-modo pos) <i>m/z</i> (intensidad rel): 392,1 (M+H, 100%)

Ejemplo 11

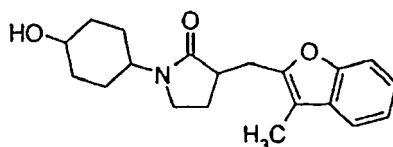
3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



Cargar un matraz con *cis*-1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi]-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona (0,50 g, 1,68 mmol) (1,0 eq), disolver con THF (0,2 M) y enfriar hasta -78°C. Añadir LDA (1,1 a 1,5 eq) y agitar a -78°C durante 5 minutos. Añadir 2-bromometil-3-cloro-benzo[*b*]tiofeno (documento US 4.939.140) (0,53 g, 2,02 mmol) y calentar a temperatura ambiente durante la noche. Diluir con metanol (0,2 M) y añadir HCl concentrado (10 eq) y agitar a temperatura ambiente. Verter en agua después de que la reacción se haya completado por HPLC y extraer con cloruro de metileno, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar a vacío. La purificación del residuo sobre gel de sílice (20% de hexano en acetato de etilo) proporciona el compuesto del título como un polvo blanco (0,44 g, 71%): EM (APCI-modo pos) *m/z* (intensidad rel) 364,1 (100), 366,1 (40).

Ejemplo 12

1-(4-Hidroxi-ciclohexil)-3-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona



ES 2 308 601 T3

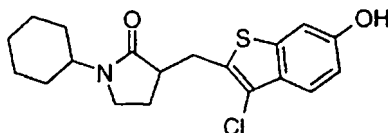
Usando el procedimiento para sintetizar el ejemplo 3 y usando los reactivos 1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona (500 mg, 1,68 mmol) y 2-bromometil-3-metil-benzofurano (567 g, 2,52 mmol) se proporciona el compuesto del título como un polvo de color tostado (295 mg, 54%): espectro de masas (APCI) $m/z = 328,1$ (M+H).

5

Ejemplo 13

3-(3-Cloro-6-hidroxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona

10



15

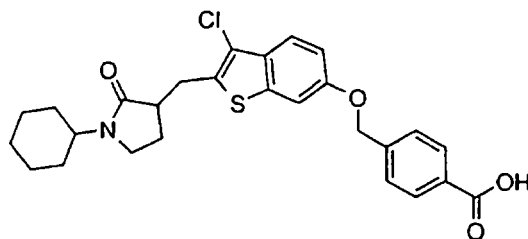
Disolver 3-(3-cloro-6-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (1,122 g, 2,97 mmol) y 2-metil-2-propeno (,5 ml) en diclorometano (30 ml) y enfriar hasta 0°C. Añadir lentamente tribromuro de boro (2,23 g, 8,91 mmol) y calentar a temperatura ambiente. Agitar durante 1 hora e inactivar con hielo. Extraer con diclorometano, secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título (1,121 g, 99%) como un sólido marrón claro: espectro de masas (APCI) $m/z = 364,2$ (M+H).

20

Ejemplo 14

Ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-6-iloximetil]-benzoico

30



35

Cargar un vial con 3-(3-cloro-6-hidroxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (175 mg, 0,481 mmol) y disolver en acetona (0,3 M). Añadir NaI (72 mg, 0,481 mmol) y Cs₂CO₃ (1,25 g, 3,85 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Añadir éster metílico de ácido 4-bromometil-benzoico (220 mg, 0,96 mmol) y calentar a 50°C durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente, filtrar, concentrar y purificar sobre gel de sílice para proporcionar éster metílico de ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-6-iloximetil]-benzoico. Disolver en etanol (5 ml) y agua (1 ml) y añadir hidróxido potásico (162 mg, 2,88 mmol) y calentar a 50°C durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente, filtrar y secar para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 61%) como un sólido blanco: espectro de masas (APCI) $m/z = 498,2$ (M+H).

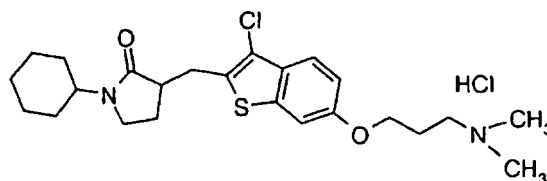
40

45

Ejemplo 15

Sal clorhidrato de 3-[3-cloro-6-(3-dimetilamino-propoxi)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona

50



55

Usando el procedimiento para sintetizar el ejemplo 12 y usando los reactivos 3-(3-cloro-6-hidroxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (150 mg, 0,412 mmol), clorhidrato de (3-bromo-propil)-dimetil-amina (167 mg, 0,824 mmol), yoduro de sodio (62 mg, 0,412 mmol) y carbonato de cesio (1,07 g, 3,30 mmol) se proporciona la base libre del compuesto del título. Disolver la base libre en diclorometano (5 ml) y añadir HCl en éter (2M, 0,4 ml), concentrar para dar compuesto del título (105 mg, 52%) como un sólido amarillo: espectro de masas (APCI) $m/z = 449,3$ (M+H).

65

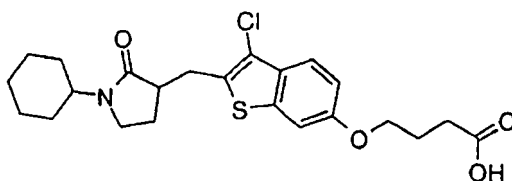
ES 2 308 601 T3

Ejemplo 16

Ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-butírico

5

10



15

20

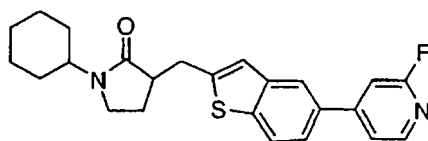
Usando el procedimiento para sintetizar el ejemplo 12 y usando los reactivos 3-(3-cloro-6-hidroxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (175 mg, 0,481 mmol), éster *tert*-butílico de ácido 4-bromobutírico (215 mg, 0,962 mmol), yoduro de sodio (72 mg, 0,481 mmol) y carbonato de cesio (1,25 g, 3,85 mmol) se proporciona el éster *tert*-butílico de ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-butírico bruto. Disolver el éster en ácido trifluoroacético (25 ml) y agitar durante 1,5 h. Evaporar y disolver en NaOH 1 M y lavar con éter. Llevar la fase acuosa a un pH de 2 con HCl 6 M, filtrar y secar. Purificar sobre gel de sílice (30-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (105 mg, 49%) como un sólido color tostado: espectro de masas (APCI) m/z = 450,1 (M+H).

25 Ejemplo 17

1-Ciclohexil-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona

30

35



40

Añadir 3-(5-bromo-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (250 mg, 0,64 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (200 mg, 1 mmol), LiCl (10 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq) a una disolución de dioxano (10 ml) y Na₂CO₃ 2 M (2 ml) y calentar a 80°C durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar mediante gel de sílice (20-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (260 mg, 58%): EM (APCI-modo pos) m/z (intensidad rel): 409,2 (M+H, 100%).

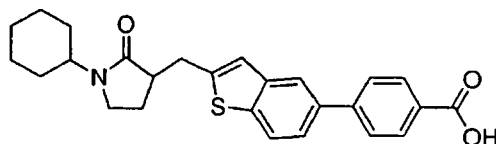
45

Ejemplo 18

Ácido 4-[2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[b]tiofen-5-il]-benzoico

50

55



60

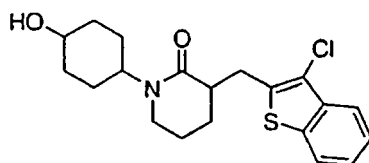
Calentar una mezcla de éster metílico de ácido 4-[2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[b]tiofen-5-il]-benzoico (250 mg, 0,64 mmol), LiOH·H₂O (10 eq) en dioxano (5 ml) y agua (2 ml) a 80°C durante 1 hora. Añadir HCl 2 M (1 ml) y extraer la mezcla con acetato de etilo. Secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar mediante gel de sílice (20-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (110 mg, 65%): EM (APCI-modo pos) m/z (intensidad rel): 434,1 (M+H, 100%).

65

ES 2 308 601 T3

Ejemplo 19

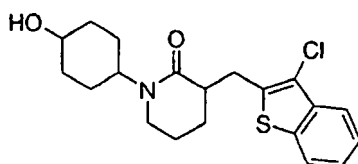
3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-*trans*-1-(4-hidroxil-ciclohexil)-piperidin-2-ona



Poner *trans*-1-{4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil}3-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-piperidin-2-ona, obtenida más adelante, (310 mg, 0,63 mmol) en 5% de HCl/EtOH (10 ml) y agitar 2 h a temperatura ambiente. Evaporar, disolver el residuo en cloruro de metileno, lavar con bicarbonato sódico y secar sobre sulfato de sodio. La evaporación y cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo-hexanos) proporciona 194 mg (81%) del compuesto del título: espectro de masas (APCI) $m/z = 377$ (M+H).

Ejemplo 20

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-*cis*-1-(4-hidroxil-ciclohexil)-piperidin-2-ona



Poner *cis*-1-{4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil}3-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-piperidin-2-ona, obtenida más adelante, (166 mg, 0,33 mmol) en 5% de HCl/EtOH (10 ml) y agitar 2 h a temperatura ambiente. Evaporar, disolver el residuo en cloruro de metileno, lavar con bicarbonato sódico y secar sobre sulfato de sodio. La evaporación y cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo-hexanos) proporciona 21 mg (19%) del compuesto del título: espectro de masas (APCI) $m/z = 377$ (M+H).

Procedimientos farmacológicos

En la siguiente sección se describen ensayos de unión, además de ensayos funcionales útiles para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención.

Ensayo de la enzima 11 β -HSD tipo 1

Se mide la actividad de 11 β -HSD tipo 1 humana ensayando la producción de NADPH mediante ensayo de fluorescencia. Los compuestos sólidos se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM. Entonces, veinte microlitos de cada uno se transfieren a una columna de una placa de Nunc de polipropileno de 96 pocillos en la que se diluyen adicionalmente 50 veces seguido por posterior valoración doble, diez veces a lo largo de la placa con DMSO adicional usando un sistema automatizado Tecan Genesis 200. Entonces, las placas se transfieren a un sistema Tecan Freedom 200 unido a un cabezal de 96 pocillos Tecan Temo y un lector de placas Ultra 384. Los reactivos se suministran a placas de Nunc de polipropileno de 96 pocillos y se dispensan individualmente a placas de ensayo de alta eficiencia negras de 96 pocillos de Molecular Devices (capacidad de 40 μ l/pocillo) del siguiente modo: 9 μ l/pocillo de sustrato (NADP 2,22 mM, Cortisol 55,5 μ M, Tris 10 mM, Prionex al 0,25%, Triton X100 al 0,1%), 3 μ l/pocillo de agua a los pocillos de compuesto o 3 μ l a los pocillos de control y patrón, 6 μ l/pocillo de enzima 11 β -HSD tipo 1 humana recombinante, 2 μ l/pocillo de diluciones del compuesto. Para el cálculo final del porcentaje de inhibición se añade una serie de pocillos que representan el mínimo y el máximo del ensayo: un conjunto que contiene sustrato con carbenoxolona 667 μ M (ruido) y otro conjunto que contiene sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). La concentración final de DMSO es 0,5% para todos los compuestos, controles y patrones. Entonces, las placas se colocan en un agitador por el brazo robótico del Tecan durante 15 segundos antes de cubrirse y apilarse durante un periodo de incubación de tres horas a temperatura ambiente. Cuando se completa esta incubación, el brazo robótico de Tecan saca cada placa individualmente del apilador y las coloca en posición para la adición de 5 μ l/pocillo de una disolución de carbenoxolona 250 μ M para detener la reacción enzimática. Entonces, las placas se agitan una vez más durante 15 segundos, luego se colocan en un lector de microplacas Ultra 384 (355EX/460EM) para la detección de la fluorescencia de NADPH.

ES 2 308 601 T3

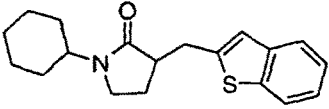
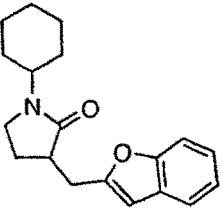
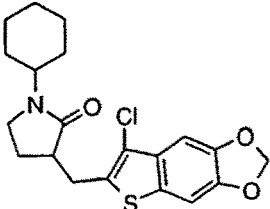
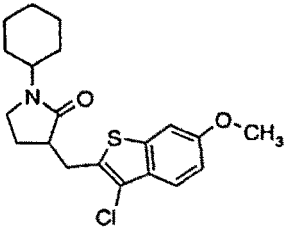
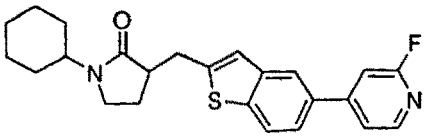
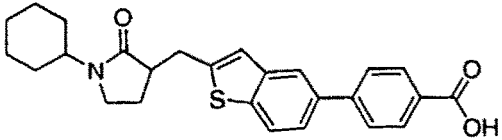
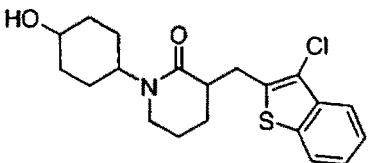
Ensayo agudo de la conversión de cortisona in vivo

En general, los compuestos se administran por vía oral a ratones, los ratones se exponen a una inyección subcutánea de cortisona en un momento de tiempo fijado después de la inyección del compuesto y la sangre de cada animal se recoge algún tiempo después. Entonces, el suero separado se aísla y se analiza para niveles de cortisona y cortisol por EM-CL/EM, seguido por cálculo del cortisol medio e inhibición en porcentaje de cada grupo de dosificación. Específicamente, se obtienen ratones C57BL/6 macho de Harlan Sprague Dawley con un peso promedio de 25 gramos. Los pesos exactos se toman con la llegada y los ratones se aleatorizan a grupos de pesos similares. Los compuestos se preparan en 1% p/p de HEC, 0,25% p/p de polisorbato 80, 0,05% p/p de antiespumante n° 1510-US de Dow Corning a diversas dosis basándose en el peso promedio supuesto de 25 gramos. Los compuestos se administran por vía oral, 200 μ l por animal, seguido por una dosis subcutánea, 200 μ l por animal, de 30 mg/kg de cortisona a de 1 a 24 horas tras la dosis del compuesto. 10 minutos después de la exposición a cortisona, cada animal se sacrifica durante 1 minuto en una cámara de CO₂, seguido por la recogida de la sangre mediante punción cardíaca en tubos separadores de suero. Una vez se ha coagulado completamente, los tubos se centrifugan a 2500 x g, 4°C durante 15 minutos, el suero se transfiere a pocillos de placas de 96 pocillos (Coming Inc, Costar n° 4410, tubos en rejillas, 1,2 ml, polipropileno) y las placas se congelan a -20°C hasta el análisis por EM-CL/EM. Para el análisis, las muestras de suero se descongelan y las proteínas se precipitan mediante la adición de acetonitrilo que contiene patrón interno de d₄-cortisol. Las muestras se mezclan con vórtex y se centrifugan. El sobrenadante se elimina y se seca bajo una corriente de nitrógeno caliente. Los extractos se reconstituyen en metanol/agua (1:1) y se inyectan a un sistema de EM-CL/EM. Los niveles de cortisona y cortisol se ensayan mediante un modo de control de la reacción selectivo tras ionización ACPI positiva en un espectrofotómetro de masas de triple cuadrupolo.

Todos los ejemplos proporcionados en este documento tienen actividad en el ensayo con la enzima 11 β -HSD tipo 1 con CI₅₀ inferiores a 20 μ M. Los resultados del ensayo se facilitan a continuación para el compuesto indicado en el ensayo con la enzima 11 β -HSD tipo 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 308 601 T3

Ejemplo	Cl ₅₀ del ensayo con la enzima 11β-HSD tipo 1 (nM)
<p>5</p> <p>1</p>  <p>10</p>	<p>190</p>
<p>15</p> <p>3</p>  <p>20</p>	<p>682</p>
<p>25</p> <p>4</p>  <p>30</p>	<p>162</p>
<p>35</p> <p>8</p>  <p>40</p>	<p>508</p>
<p>45</p> <p>17</p>  <p>50</p>	<p>257</p>
<p>55</p> <p>18</p>  <p>60</p>	<p>427</p>
<p>65</p> <p>19</p> 	<p>276</p>

ES 2 308 601 T3

Un compuesto de la fórmula (I) puede formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y se forma en comprimidos, cápsulas y similares. Ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para la formulación incluyen los siguientes: cargas y sustancias de relleno tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; agentes humectantes tales como glicerina; agentes de disgregación tales como agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico; agentes para retardar la disolución tales como parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos activos tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerina; vehículos de adsorción tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilglicoles sólidos. Las formas farmacéuticas finales pueden ser: píldoras, comprimidos, polvos, pastillas para chupar, jarabes, aerosoles, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, pomadas, supositorios, disoluciones inyectables estériles o polvos en envase estéril, dependiendo del tipo de excipiente usado.

Adicionalmente, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es adecuado para la formulación como formas farmacéuticas de liberación sostenida. Las formulaciones también pueden constituirse de forma que liberen el principio activo sólo o preferentemente en una parte particular del tracto intestinal, posiblemente durante un periodo de tiempo. Tales formulaciones implicarían recubrimientos, envolturas o matrices protectoras que puedan prepararse a partir de sustancias poliméricas o ceras.

La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, requerido para constituir una cantidad eficaz según esta invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones que vayan a tratarse. El médico adjunto decide mejor consideraciones tales como dosificación, vía de administración y frecuencia de dosificación. Generalmente, intervalos de dosis aceptados y eficaces para administración por vía oral o parenteral serán de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, lo que se traduce en de aproximadamente 6 mg a 600 mg, y más normalmente entre 30 mg y 200 mg para pacientes humanos. Tales dosificaciones se administrarán a un paciente en necesidad de tratamiento de una a tres veces al día o tan frecuentemente como se necesite para tratar eficazmente una enfermedad seleccionada de las (1) a (20) anteriores.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, estando determinada la proporción y la naturaleza por la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables para fines de estabilidad, conveniencia de cristalización, aumento de solubilidad y similares.

Los compuestos reivindicados en este documento pueden administrarse mediante una variedad de vías. Al efectuar el tratamiento de un paciente aquejado de o con riesgo de desarrollar los trastornos descritos en este documento, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en cualquier forma o modo que haga biodisponible al compuesto en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos pueden administrarse rectalmente, por vía oral, por inhalación, o por las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal u otras. Puede preferirse la administración por vía oral para el tratamiento de los trastornos descritos en este documento. Sin embargo, la administración por vía oral es la vía preferida. Otras vías incluyen la vía intravenosa como una cuestión de conveniencia o para evitar posibles complicaciones relacionadas con la administración por vía oral.

Un experto en la materia de preparar formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección que van a tratarse, la fase del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el principio activo. Los vehículos o excipientes adecuados son muy conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral, por inhalación, parenteral o tópico y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, disoluciones, suspensiones o similares.

Con el fin de administración terapéutica por vía oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares. Estas preparaciones deben contener al menos el 4% de los principios activos, pero puede variarse dependiendo de la forma particular y puede estar convenientemente entre el 4% y aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Un experto en la materia puede determinar composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico, almidón o lactosa; agentes de disgregación tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina, o puede añadirse un aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Si la

ES 2 308 601 T3

forma unitaria de dosificación es una cápsula puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos. Por tanto, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, goma laca u otros agentes de recubrimiento. Los jarabes pueden contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y materias colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. En aquellos casos en los que la administración por vía oral sea imposible o no se prefiera, la composición puede ponerse a disposición en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

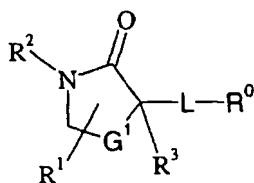
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

5



10

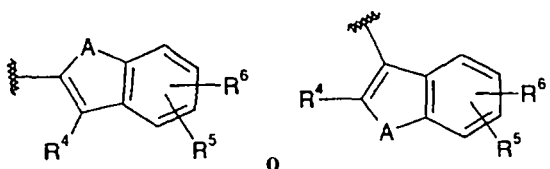
(I)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

R⁰ representa

20



25

en las que la marca en zig-zag significa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula I,

30

G¹ representa metileno o etileno;

L es un grupo de enlace divalente seleccionado de -alquileo (C₁-C₄)-, -S-, -CH(OH)- o -O-;

A representa metileno, -S-, -O- o -NH-;

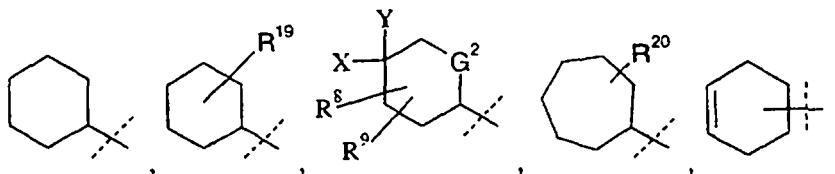
35

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OR⁷ en la que R⁷ es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

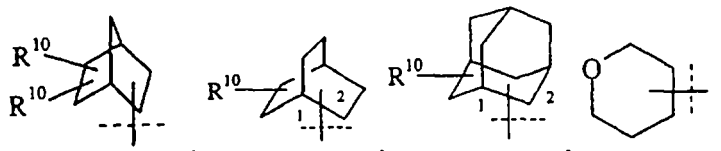
40

R² representa los restos siguientes

45

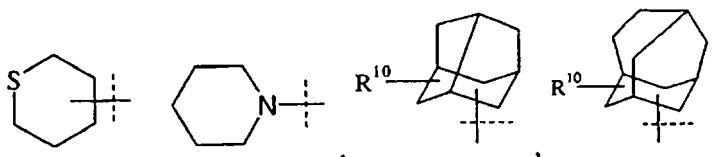


50



55

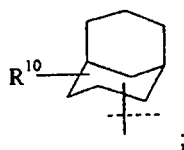
60



65

o

ES 2 308 601 T3



5

10

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición R² en la fórmula I,

G² representa metileno, etileno o 1-propileno

X representa hidrógeno, hidroxilo o -CH₂OH,

15

Y representa hidrógeno o metilo, siempre que al menos uno de los restos X y Y no sea hidrógeno; o X y Y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo

20

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),

R¹⁰ representa hidrógeno, hidroxilo o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),

25

R³ representa hidrógeno, hidroxilo (siempre que L sea -S- o -CH(OH)-, entonces R³ no puede ser hidroxilo) o -alquilo (C₁-C₄);

30

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, Ar¹, Het¹, Ar¹-alquilo (C₁-C₄), Het¹-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²); en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

35

R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, -SCF₃, -OCF₃, Ar¹, Het¹, Ar¹-alquilo (C₁-C₄), Het¹-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH o -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹¹)(R¹²), en la que R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹¹ y R¹² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo,

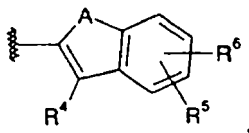
40

R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), en las que R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo,

45

o si R⁰ representa el siguiente resto

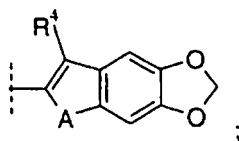
50



55

entonces R⁵ y R⁶ con los átomos de anillo a los que están unidos forman entonces un resto de la fórmula siguiente

60



65

Ar¹ representa fenilo o naftilo,

ES 2 308 601 T3

Ar² representa Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), imidazolilo, piridinilo o -alquil (C₁-C₄)-imidazolilo, en las que R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

Het¹ representa un resto heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o ftalazinilo;

Het² representa Het¹ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), imidazolilo, piridinilo o -alquil (C₁-C₄)-imidazolilo, en las que R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo;

R¹⁹ representa hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH, y

R²⁰ representa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ representa hidrógeno y R³ representa hidrógeno.

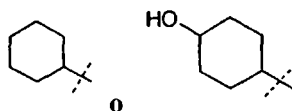
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L representa metileno.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G¹ representa metileno.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G¹ representa etileno.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar¹ representa fenilo.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² representa los siguientes grupos

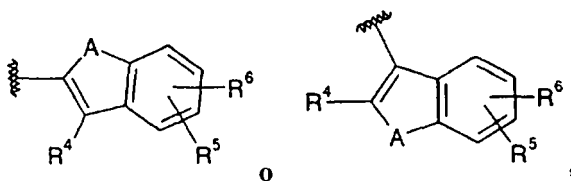


en los que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R² en la fórmula I.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A representa -S- u -O-.

9. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R⁰ representa uno de los siguientes restos



en los que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula I,

G¹ representa metileno,

ES 2 308 601 T3

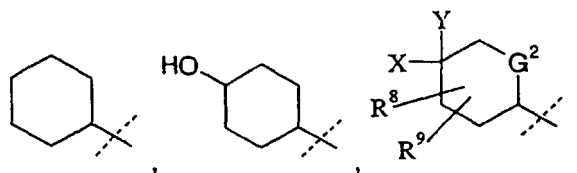
L representa -CH₂-,

A representa -S- o -O-,

5 R¹ representa hidrógeno,

R² representa una de las siguientes fórmulas

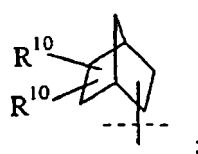
10



15

o

20



25

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R² en la fórmula I,

G² representa metileno,

30

X y Y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo,

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno y

R¹⁰ representa hidrógeno,

35

R³ representa hidrógeno,

R⁴ representa hidrógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o halógeno,

40

R⁵ representa hidrógeno o halógeno,

45

R⁶ es hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), halógeno, ciano, Ar², Het¹, Het², Ar²-alquilo (C₁-C₄), Het²-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-Ar², -C(O)-Het², -alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH o -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹³)(R¹⁴), en las que R¹³ y R¹⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo,

Ar¹ representa fenilo;

50

Ar² representa Ar¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶) y -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁵)(R¹⁶), en las que R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo,

55

Het¹ representa un resto heterocíclico seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo y tiofenilo,

60

Het² representa Het¹ opcionalmente sustituido con de uno a tres restos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -O-alquil (C₁-C₄)-C(O)OH, -alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸) y -O-alquil (C₁-C₄)-N(R¹⁷)(R¹⁸), en las que R¹⁷ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o pirrolidinilo,

65

R¹⁹ representa hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH, y

R²⁰ representa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₂OH.

ES 2 308 601 T3

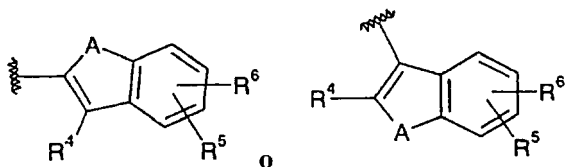
10. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

G^1 representa metileno,

5 L representa metileno,

R^0 representa un resto de las siguientes fórmulas

10



15

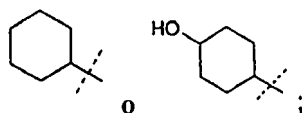
en las que la marca en zig-zag representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I,

R^1 representa hidrógeno,

20

R^2 representa los siguientes grupos

25



en los que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^2 en la fórmula I,

30

R^3 representa hidrógeno,

A representa -S- o -O-,

R^4 representa hidrógeno,

35

R^5 representa halógeno, y

R^6 representa hidrógeno.

40

11. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que está constituido por:

45

3-Benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

3-Benzofuran-2-ilmetil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

50

3-(7-Cloro-1,3-dioxa-5-tia-5-indacen-6-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

1-Ciclohexil-3-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona,

3-(3-Cloro-6-fluoro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

55

3-(5-Cloro-benzo[*b*]tiofen-3-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

3-(3-Cloro-6-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

60

3-(5-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

3-(6-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona,

65

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona,

1-(4-Hidroxi-ciclohexil)-3-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona,

ES 2 308 601 T3

3-(3-Cloro-6-hidroxi-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

Ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-6-iloximetil]-benzoico,

5 Hidrocloruro de 3-[3-cloro-6-(3-dimetilamino-propoxi)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

3-[3-Cloro-6-(3-dimetilamino-propoxi)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona,

10 Ácido 4-[3-cloro-2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-6-iloxi]-butírico,

1-Ciclohexil-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona,

15 Ácido 4-[2-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-benzo[*b*]tiofen-5-il]-benzoico,

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona,

3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona, y

20 3-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-2-ona.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 13. Compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como un medicamento.

14. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome metabólico.

15. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes.

35 16. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertriglicéridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de LAD, (11) altos niveles de LBD, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome X, (21) osteoporosis, además de otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente.

45

50

55

60

65