



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 667**

(51) Int. Cl.:

C07D 233/70 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05707002 .1**

(86) Fecha de presentación : **25.01.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1711473**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

(54)

Título: **N-ciclohexilimidazolinonas sustituidas con efecto modulador de MCH.**

(30)

Prioridad: **25.01.2004 DE 10 2004 003 811**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73)

Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

(72)

Inventor/es: **Schwink, Lothar;**
Boehme, Thomas;
Gossel, Matthias y
Stengelin, Siegfried

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

N-ciclohexilimidazolinonas sustituidas con efecto modulador de MCH.

La invención se refiere a N-ciclohexilheterociclos sustituidos, así como a sus sales fisiológicamente tolerables y a sus derivados fisiológicamente funcionales.

En el estado de la técnica ya se describieron compuestos similares en su estructura general a las ciclohexilimidazolinonas sustituidas con heteroátomos aquí descritas con acción farmacológica. De esta manera, por ejemplo el documento WO 03/057220 describe derivados de imidazolona (derivados cíclicos de urea) con actividad de receptores 5-HT_{2c}, que se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como depresiones o estados de angustia, así como trastornos gastrointestinales. Estos compuestos están sustituidos en los átomos de nitrógeno centrales, cada uno con un grupo aromático.

La solicitud de prioridad anterior no publicada previamente con el número de expediente DE 102 33 817.5 (documento WO 2004/11438) se refiere asimismo a derivados cíclicos de urea que están sustituidos en los átomos de nitrógeno centrales, cada uno con un grupo aromático, en donde uno de los grupos aromáticos lleva al menos un sustituyente con contenido de nitrógeno. Los derivados de urea cíclicos sustituidos con arilo presentan una acción moduladora de MCH. Los compuestos son apropiados, por ejemplo, como sustancias anoréxicas.

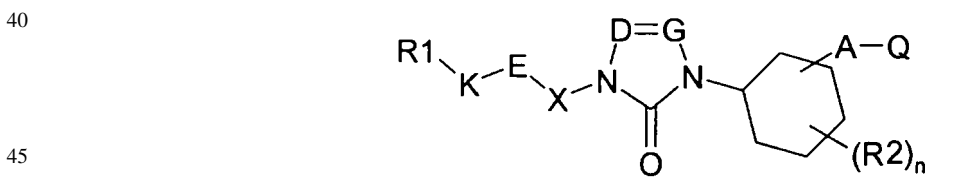
Además, en los documentos EP-A 0 503 548 y EP-A 0 587 134 se describen similares compuestos con acción farmacológica. Los documentos EP 0 503 548 y EP 0 587 134 se refieren a derivados cíclicos de urea que presentan acciones inhibitoras de la agregación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a procedimientos para su preparación.

En el estado de la técnica se describen compuestos con acción antagonista de MCH para el tratamiento de la obesidad (ejemplos: documentos WO 2001021577, WO 2003035624, WO 2002089729, WO 2002006245, WO 2002002744, WO 2002057233, WO 2003045313, WO 2003097047, WO 2002010146, WO 2003087044).

Era objeto de la invención poner a disposición compuestos que produzcan una reducción del peso en mamíferos y que sean apropiados para la prevención y el tratamiento de obesidad y diabetes.

Sorprendentemente, se halló una serie de compuestos que modulan la actividad de receptores de MCH. En especial, los compuestos se caracterizan por un antagonismo de MCH1R.

Por ello, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



en donde significan

R1 H, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₃-C₈), alquino (C₃-C₈), un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), S-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), COO(R6), N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R8)(R9) o SO₂CH₃;

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);

K un grupo de la fórmula -(CR₁₀R₁₁)_z-, en la cual uno o varios grupos -(CR₁₀R₁₁)- pueden estar reemplazados por Z, un enlace, C≡C, C=C;

Z O, CO, N(R59), S, SO, SO₂;

R10, R11, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), en donde R10 y R11 pueden presentar cada uno en los grupos z significados iguales o diferentes;

ES 2 297 667 T3

- z 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R59 H, alquilo (C₁-C₈);
- 5 E estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 3-14 miembros con 0-4 heteroátomos del grupo N, O y S, que pueden llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquienilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquienilo (C₃-C₈), O-cicloalquienilo (C₃-C₈), alquiniilo (C₂-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo, O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, S-arilo, N(R12)(R13), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R14)(R15), N(R16)CO(R17), N(R18)SO₂(R19), CO(R20) y que puede ser monocíclica o bicíclica; con preferencia, estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 3-14 miembros con 0-4 heteroátomos del grupo N, O y S, que pueden llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquienilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, N(R16)CO(R17), N(R18)SO₂(R19), CO(R20) y que puede ser monocíclica o bicíclica;
- 10
- 15 R12, R13, R14, R15, R16, R18, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- o
- 20 R12 y R13, R14 y R15 de modo independiente entre sí, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5-6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo N-alquilo (C₁-C₆), oxígeno y azufre;
- 25 R17, R19, R20, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), arilo;
- X un enlace, un grupo de la fórmula -(CR21R22)_y-, en la cual uno o varios grupos -(CR21R22)- pueden estar reemplazados por Y;
- 30 Y O, CO, N(R23), S, SO, SO₂;
- R21, R22 de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₄), en donde R21 y R22 en los grupos y pueden presentar cada uno significados iguales o diferentes;
- 35 y 1, 2, 3, 4, 5, 6; preferentemente 2, 3, 4, 5, 6;
- R23 H, alquilo (C₁-C₈);
- D, G CH o N;
- 40 R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);
- n 0, 1, 2, 3, 4;
- 45 Q N(R24)(R25), un anillo de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con alquilen (C₀-C₄)-N(R24)(R25), con preferencia N(R24)(R25); F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;
- 50 R26, R27, R28, R29, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, S, N(R33), CO, SO₂;
- 55 m 0, 1, 2, 3, 4, 5;
- R31, R32, R33, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo;
- 60 R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CR34R35)_o-R36, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquienilo (C₃-C₈), alquiniilo (C₃-C₈), CO-alquilo (C₁-C₈), -CO-(CH₂)_o-R36, CO(C(R37)(R38))_qN(R39)(R40), CO(C(R41)(R42))_sO(R43); o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros el que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxilo, COO(R47), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R49)(R50) o SO₂CH₃;
- 65

ES 2 297 667 T3

- o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- q, s, de modo independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4;
- 5 R34, R35, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), OH, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄);
- R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- 10 R39 y R40, R45 y R46, R49 y R50, de modo independiente entre sí, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5-6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo N-alquilo (C₁-C₆), oxígeno y azufre;
- 15 R36 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, CON(R51)(R52),N(R53)(R54), anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3-12 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 3-12 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenido (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenido (C₃-C₈), O-cicloalquenido (C₃-C₈), alquenido (C₂-C₆), O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, alquilen (C₀-C₈)-arilo, N(R55)(R56), CO-alquilo (C₁-C₆), COO(R57) y S(O)_u (R58);
- 20 u 0, 1, 2;
- 25 R51, R52, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo;
- R53, R54, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- 30 R57 H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo;
- R58 alquilo (C₁-C₆), sistema cíclico aromático de 5-10 miembros que puede contener otros 0-2 heteroátomos del grupo nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈);
- 35 así como sus sales fisiológicamente tolerables.
- Con preferencia, los radicales R1 y R2, el índice n y los grupos K, E, X, D=G, Q y A presentan, de modo independiente entre sí, los siguientes significados:
- 40 R1 H, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico de 3-8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄);
- 45 preferentemente alquilo (C₁-C₈), un anillo monocíclico de 3-7 miembros que puede contener 0 a 2 heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈);
- 50 con preferencia especial alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo;
- K O, un enlace, C≡C, CO, OCH₂, OCH₂CH₂,
- 55 preferentemente O, un enlace;
- con preferencia especial O;
- E una estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente monocíclica de 5-6 miembros con 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S, que opcionalmente puede llevar sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);
- 60 preferentemente una estructura cíclica aromática o heteroaromática de 6 miembros para- o meta-sustituida que opcionalmente puede llevar 1-2 sustituyentes del grupo F, Cl, Br, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);
- 65 con preferencia especial una unidad 1,4-fenileno ó 2,5-piridileno insustituida;
- X un enlace, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, OCH₂CH₂;

ES 2 297 667 T3

preferentemente un enlace, CH₂CH₂;

con preferencia especial un enlace.

5 D=G CH=CH, CH=N, N=CH;

preferentemente CH=CH, N=CH;

con preferencia especial CH=CH;

10 R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);

preferentemente OH, alquilo (C₁-C₆);

con preferencia especial alquilo (C₁-C₆);

15 n 0, 1, 2;

preferentemente 0, 1;

20 con preferencia especial 0;

Q un grupo de la fórmula N(R24)(R25), un anillo de 3 a 8 miembros con 0-3 heteroátomos del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con N(R24)(R25) F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxilo, COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

preferentemente un grupo de la fórmula N(R24)(R25), un anillo de 4 a 8 miembros con contenido de nitrógeno que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-2 heteroátomos del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con N(R24)(R25), F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

con preferencia especial un grupo de la fórmula N(R24)(R25), un anillo de 5 a 8 miembros con contenido de nitrógeno que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con N(R24)(R25), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

con preferencia muy especial un grupo de la fórmula N(R24)(R25), un anillo de 5 a 8 miembros con contenido de nitrógeno que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con N(R24)(R25), alquilo (C₁-C₆) o N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆);

R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CR34R35)₀-R36, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilenilo (C₃-C₈), alquinilo (C₃-C₈), CO-alquilo (C₁-C₈), -CO-(CH₂)₀-R36, o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R44), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R49)(R50) o SO₂CH₃;

preferentemente de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 o 1 heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);

con preferencia especial, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otro átomo de nitrógeno, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);

o 0, 1, 2, 3, 4, 5;

preferentemente 0, 1, 2, 3, 4;

con preferencia especial 0, 1, 2, 3;

ES 2 297 667 T3

- R34, R35, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), OH, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄);
- preferentemente H, alquilo (C₁-C₈);
- 5 con preferencia especial H;
- R44, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- 10 R49 y R50, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5-6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo N-alquilo (C₁-C₆), oxígeno y azufre;
- R36 O-alquilo (C₁-C₆), anillo monocíclico de 5-8 miembros que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo, N(R55)(R56);
- 15 preferentemente O-alquilo (C₁-C₆);
- 20 R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo(C₁-C₈);
- R26, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en la que un miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);
- 25 preferentemente un enlace o un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en la que un miembro está reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);
- con preferencia especial un enlace, o un grupo de la fórmula
- 30 -(C(R31)(R32))_m-, en la que un miembro está reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33), y el grupo está unido a través del heteroátomo en la posición 4 (respecto de la urea cíclica) en el anillo ciclohexano de la fórmula I;
- 35 m 0, 1, 2, 3;
- preferentemente 0, 1, 3;
- R31, R32, R33, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo.
- 40 Si los radicales o sustituyentes aparecen repetidas veces en los compuestos de la fórmula I, tal como por ejemplo R2, todos pueden tener de modo independiente entre sí el mismo significado y ser iguales o diferentes.
- La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en forma de sus racematos, sus mezclas enriquecidas con enantiómeros y a sus enantiómeros puros, así como a sus diastereoisómeros y sus mezclas.
- 45 Los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58 y R59 pueden ser tanto lineales como ramificados.
- 50 Ejemplos de grupos alquilo son: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. En este caso también están comprendidos tanto los n-isómeros de estos radicales como también isómeros ramificados tales como isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo, 3,3-dimetilbutilo, etc.
- 55 Por cicloalquilo en el sentido de la presente solicitud se debe entender cicloalquilo, así como cicloalquil-alquilo (alquilo que, a su vez, está sustituido con cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilmetilo), en donde el cicloalquilo presenta al menos 3 átomos de carbono. Ejemplos de radicales cicloalquilo son: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo. Eventualmente se puede tratar también de sistemas cíclicos policíclicos, tales como decalinilo, norbornanilo, bornanilo o adamantanilo.
- 60 Ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son: vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.
- 65 Por cicloalquenilo se debe entender, en el sentido de la presente solicitud, radicales cicloalquenilo así como radicales cicloalquenil-alquilo (alquilo que está sustituido con cicloalquenilo), que el menos contienen tres átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquenilo son: ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

Los radicales alqueno y los radicales cicloalqueno pueden presentar uno a tres enlaces dobles conjugados o no conjugados (también radicales alq-dieno, así como alq-trieno), preferentemente un enlace doble en una cadena lineal o ramificada. En el caso de radicales alqueno rige lo mismo para enlaces triples.

5 Como arilo se designan en la presente invención radicales que están derivados de compuestos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que no contienen heteroátomos del anillo. Siempre y cuando no se trate de sistemas monocíclicos, para la denominación arilo también es posible para el segundo anillo la forma saturada (forma perhidro) o la forma parcialmente insaturada (por ejemplo la forma dihidro o la forma tetrahidro), siempre que las distintas formas sean conocidas y estables. La denominación arilo también comprende, en la presente invención, por ejemplo radicales bi-
10 cíclicos, en los cuales son aromáticos tanto ambos anillos como también radicales bicíclicos, en los que sólo un anillo es aromático. Ejemplos de arilo son: fenilo, naftilo, indanilo, 1,2-dihidronafteno, 1,4-dihidronafteno, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Con preferencia especial, arilo es fenilo o naftilo. Por "arilo" se entiende, así, en especial un grupo fenilo o naftilo.

15 Por radicales heteroarilo se deben entender radicales que están derivados de compuestos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que comprenden heteroátomos del anillo, preferentemente N, O o S. Por lo demás, para los radicales heteroarilo rige lo explicado respecto de los radicales arilo.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o varios centros de asimetría. Por ello, los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma de sus racematos, mezclas enriquecidas con enantiómeros, enantiómeros puros, diastereoisómeros y mezclas diastereoisoméricas. La presente invención comprende todas estas formas isoméricas de los compuestos de la fórmula I. Estas formas isoméricas se pueden obtener según métodos conocidos, aunque en parte no estén descritas expresamente.

25 Los anillos monocíclicos, bicíclicos o espirocíclicos pueden ser saturados, parcialmente saturados o no saturados y también unidos por un puente.

Por $C=C$ se debe entender un grupo de la fórmula $R'C=CR''$, en donde R' y R'' significan, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8), preferentemente H.

30 Sales farmacéuticamente tolerables son especialmente útiles para usos farmacéuticos debido a su mayor solubilidad en agua respecto de los compuestos de partida o de base. Estas sales deben presentar un anión o catión farmacéuticamente tolerable. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables de los compuestos según la invención son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, así como ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencen-
35 sulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometan-sulfónico, ácido succínico, ácido p-toluensulfónico, ácido tartárico y ácido trifluoroacético. Para fines medicinales se utiliza, con especial preferencia, la sal de cloro. Sales básicas farmacéuticamente tolerables adecuadas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y de potasio) y sales alcalinotérreas (tales como sales de magnesio y de calcio) y sales de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

45 Sales con un anión que no es farmacéuticamente tolerable también pertenecen al marco de la invención como productos intermediarios útiles para la preparación o la purificación de sales farmacéuticamente tolerables y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo una aplicación *in vitro*.

El concepto "derivado fisiológicamente funcional" aquí utilizado se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerable de un compuesto según la invención de la fórmula I, por ejemplo un éster, que, al ser administrado a un ma-
50 mífero, tales como, por ejemplo, al hombre, está en condiciones de formar (de modo directo o indirecto) un compuesto de la fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

También se cuentan entre los derivados fisiológicamente funcionales los profármacos de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Profármacos de este tipo se pueden metabolizar *in vivo* en un compuesto según la invención. Estos profármacos pueden ser efectivos por sí mismos o no.

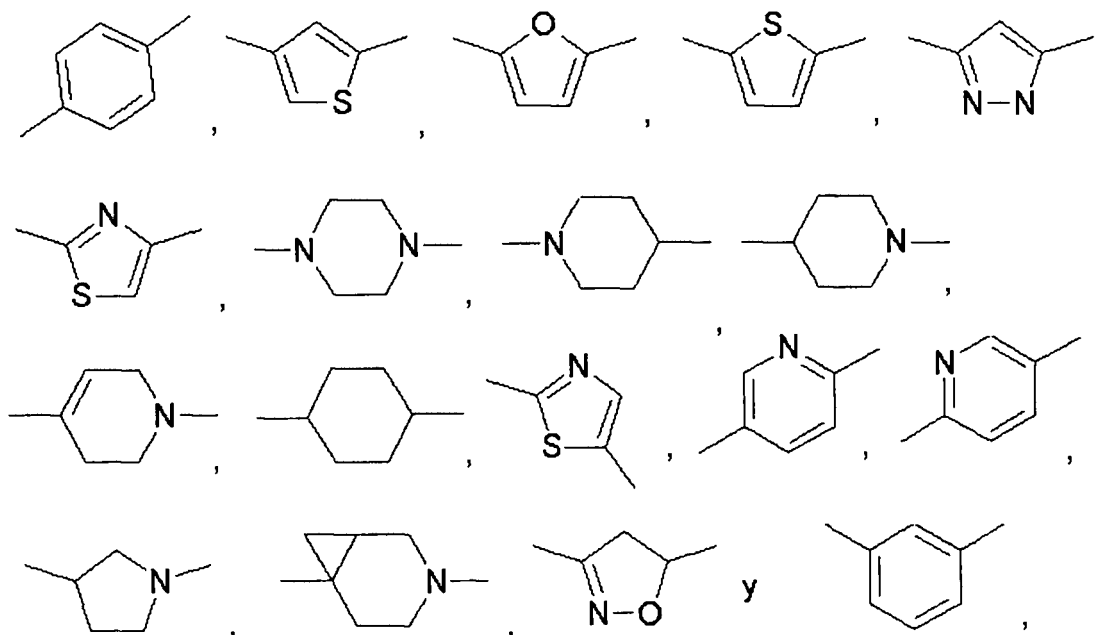
60 Los compuestos según la invención también se pueden presentar en diferentes formas polimorfas, por ejemplo como formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos según la invención pertenecen al marco de la invención y constituyen otro aspecto de la invención.

En adelante, todas las referencias a "compuesto(s) según la fórmula (I)" se refieren a compuesto(s) de la fórmula (I) como se describió precedentemente, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, tal como se describió en la presente.

65 Si radicales o sustituyentes pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, de esta manera todos pueden tener, de modo independiente entre sí, los significados indicados y ser iguales o diferentes.

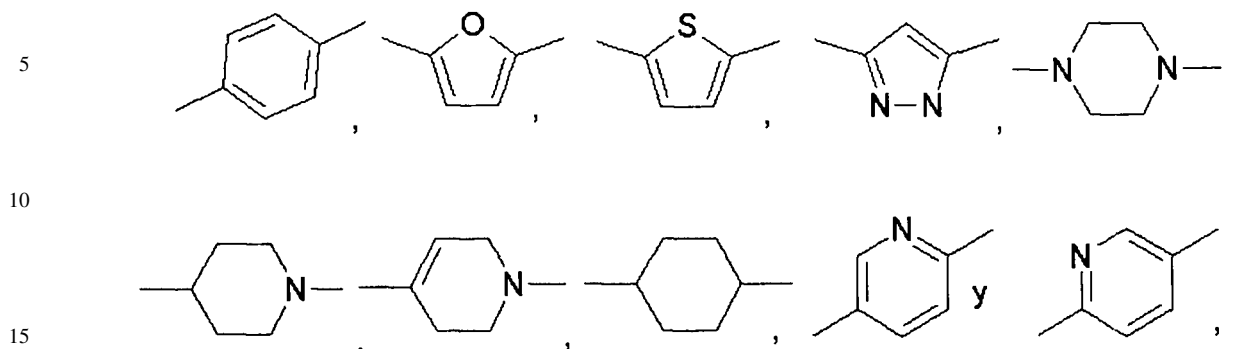
En otra forma de realización preferida, los radicales R1, R2, el índice n y los grupos K, E, X, D, G, A y Q presentan los siguientes significados:

- R1 alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₀-C₂)-arilo, oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), hidroxilo, N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R8)(R9) o SO₂CH₃;
- con preferencia alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆), o SO₂CH₃;
- R3, R4, R5, R7, R8, R9, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- K un enlace, OCH₂, CH₂O, (C(R10)(R11))_z, C≡C;
- z 1, 2, 3, 4; con preferencia 1, 2, 3; con preferencia especial 1,2;
- R10, R11 de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- E estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 3-8 miembros con 0-4 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, N(R16)CO(R17), N(R18)SO₂(R19), CO(R20) y que puede ser monocíclica o bicíclica;
- con preferencia, estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 5-7 miembros con 0-3 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, S-arilo, N(R12)(R13), SO₂-CH₃, N(R16)CO(R17), CO(R20) y que puede ser monocíclica o bicíclica;
- con preferencia especial, estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 5-7 miembros con 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, CO(R20),
- por ejemplo E se selecciona del grupo compuesto por



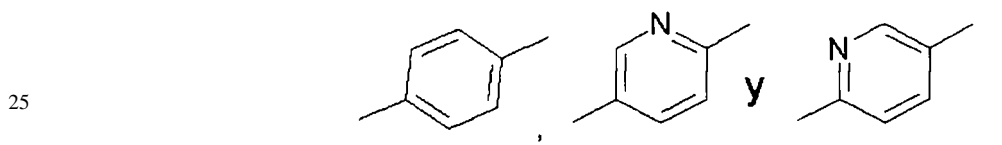
- que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, CO(R20) preferentemente H, F, Cl, Br, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), CO(R20);

con preferencia



que opcionalmente puede llevar los sustituyentes mencionados precedentemente;

con especial preferencia



R12, R13, R16, R18, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

R17, R19, R20, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), arilo; con preferencia, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

X un enlace, -CH₂-CH₂-; con preferencia un enlace;

D, G ya sea D es N y G es CH, o D es CH y G es N, o D y G son simultáneamente CH; con preferencia, D y G son simultáneamente CH;

R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);

preferentemente O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);

n 0, 1, 2; con preferencia 0 ó 1;

Q N(R24)(R25), un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con N(R24)(R25), F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30) CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃, preferentemente N(R24)(R25), F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

R26, R27, R28, R29, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆); con preferencia alquilo (C₁-C₆);

A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO; con preferencia un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);

m 0, 1, 2, 3, 4; con preferencia 0, 1, 3 ó 4;

R31, R32, R33, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo; con preferencia H;

R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)₆-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxil, N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50), preferentemente F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), N(R48) CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);

o 0, 1, 2, 3, 4;

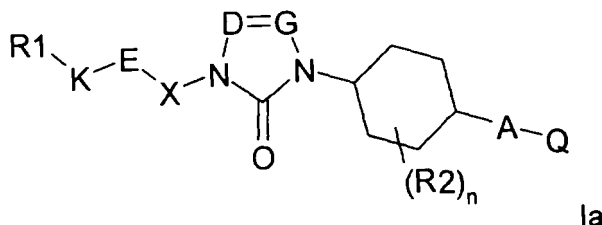
R36 OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₂)-arilo, alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56); preferentemente un anillo monocíclico de 5-8 miembros que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56);

R44, R45, R46, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);

R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈).

Con preferencia muy especial, D y G son cada uno CH en los compuestos de la fórmula I mencionados precedentemente.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que los sustituyentes del grupo ciclohexileno están en posición para entre sí, es decir, los compuestos de la fórmula I presentan la siguiente estructura Ia:



en donde los radicales R1 y R2, el índice n y los grupos K, E, X, D, G, A y Q presentan los significados mencionados precedentemente.

Además, se prefieren muy especialmente los compuestos de la fórmula I, en la que el grupo Q contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde el átomo de nitrógeno puede estar contenido en el anillo Q y/o en un sustituyente del anillo Q.

En especial se prefieren los compuestos de la fórmula I, en la que el grupo A-Q presenta uno de los siguientes significados:

cuando:

A significa un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO; con preferencia un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);

en donde

m es 1, 2, 3, 4; con preferencia 1, 3 ó 4;

y

R31, R32, R33 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo; con preferencia H;

Q significa N(R24)(R25);

en donde

R24, R25 significan, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)₆-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxilo, N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50), preferentemente F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO (R44), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);

o es 0, 1, 2, 3, 4;

ES 2 297 667 T3

- R36 significa OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₂)-arilo, alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56), preferentemente un anillo monocíclico de 5-8 miembros que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56);
- R44, R45, R46, R48, R49, R50 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- y
- R55, R56 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- cuando:
- A significa un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO; con preferencia un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);
- en donde
- m es 0, 1, 2, 3, 4; con preferencia 0 ó 1;
- y
- R31, R32, R33 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo; con preferencia H;
- en donde A significa, con preferencia muy especial, un enlace o N(R33);
- Q significa un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃; con preferencia, un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) o alquilen (C₀-C₂)-arilo;
- en donde
- R26, R27, R28, R29, R30 significan, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆); con preferencia alquilo (C₁-C₆);
- cuando:
- A significa un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO; con preferencia un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);
- en donde
- m 0, 1, 2, 3, 4; con preferencia 0 ó 1;
- y
- R31, R32, R33 son de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo; con preferencia H;
- en donde A significa, con preferencia muy especial, un enlace o N(R33);
- Q significa un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico está adicionalmente sustituido con N(R24)(R25) y puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃; con preferencia, un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 1 heteroátomo seleccionado del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico está adicionalmente sustituido con N(R24)(R25) y puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C₁-

ES 2 297 667 T3

C₆) o SO₂CH₃, preferentemente F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

en donde

R26, R27, R28, R29, R30 significan, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆); con preferencia alquilo (C₁-C₆);

y

R24, R25 significan, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)₆-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxilo, N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50), preferentemente F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);

o es 0, 1, 2, 3, 4;

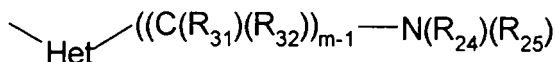
R36 significa OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₂)-arilo, alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56), preferentemente un anillo monocíclico de 5-8 miembros que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56);

R44, R45, R46, R48, R49, R50 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);

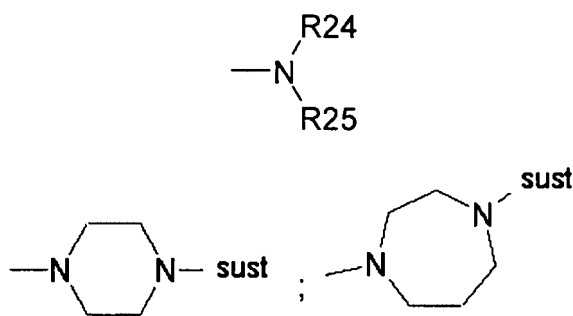
y

R55, R56 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈).

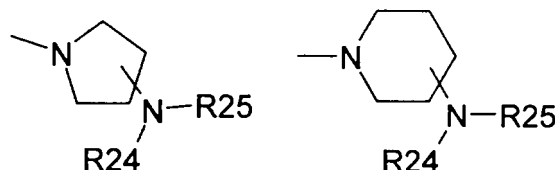
A continuación se enumeran, a modo de ejemplo, grupos A-Q de especial preferencia:



en donde Het, O, S, N(R33), preferentemente O, N(R33) y m significan 3 ó 4,

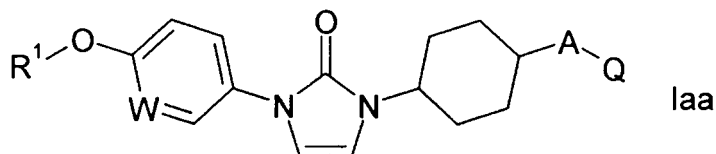


en donde sust significa H, alquilo (C₁-C₆), hidroxil-alquilo (C₁-C₄), preferentemente H, alquilo (C₁-C₆);



en donde los radicales R24, R25, R31, R32 y R33 presentan los significados mencionados precedentemente.

En otra forma de realización de especial preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula Iaa



en la cual significa

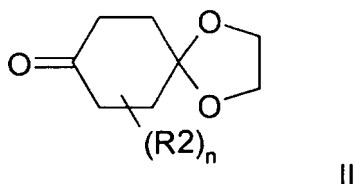
W CH o N, y

el radical R1 y los grupos A y Q presentan los significados mencionados precedentemente.

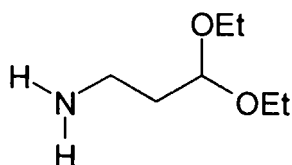
Los compuestos de la fórmula I según la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante procedimientos de preparación análogos al procedimiento divulgado en el documento WO 03/057220, por ejemplo mediante reacciones de ciclación y/o de acoplamiento. Sustancias de partida adecuadas se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por el especialista y, en parte, se pueden adquirir en el comercio.

En una forma de realización preferida, la preparación de los compuestos de la fórmula I se efectúa mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

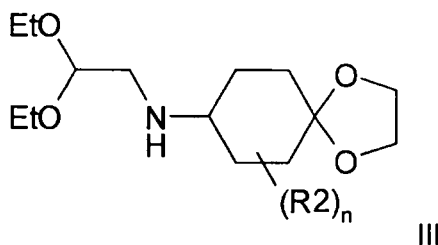
- a) Preparación de un compuesto de la fórmula II: la base (1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona) se puede obtener en el comercio. Variantes sustituidas pueden ser preparadas de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse, por ejemplo, Nakamura, M. *et al.*; J. Am. Chem. Soc. 2003, 125(21), 6362-6363; Kawafuchi, H. *et al.*; Tetrahedron Lett. 2002, 43(11), 2051-2054; Beauhaire, J. *et al.*; Tetrahedron Lett. 1995, 36(7), 1043-1046)



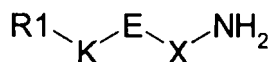
- b) reacción del compuesto de la fórmula II con



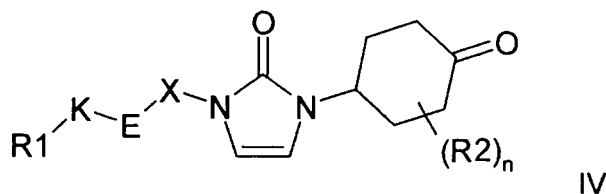
bajo las condiciones de una aminación reductiva, en donde R = alquilo inferior, preferentemente etilo o metilo, en un compuesto de la fórmula III



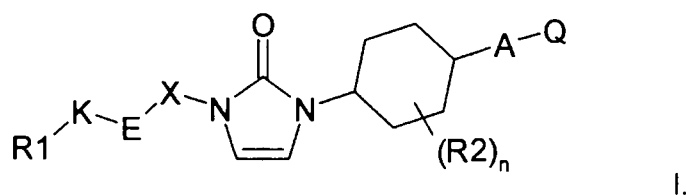
- c) acoplamiento del compuesto de la fórmula III con fosgeno (o un equivalente conocido de fosgeno, por ejemplo carbonildiimidazol) y una amina primaria de la fórmula



y posterior desprotección de los acetales, obteniéndose bajo ciclación simultánea un compuesto de la fórmula IV;



- d) reacción con una amina primaria o secundaria bajo las condiciones de una aminación reductiva, obteniéndose compuestos de la fórmula I, cuyo grupo A-Q está unido a través de un átomo de nitrógeno con el anillo ciclohexileno

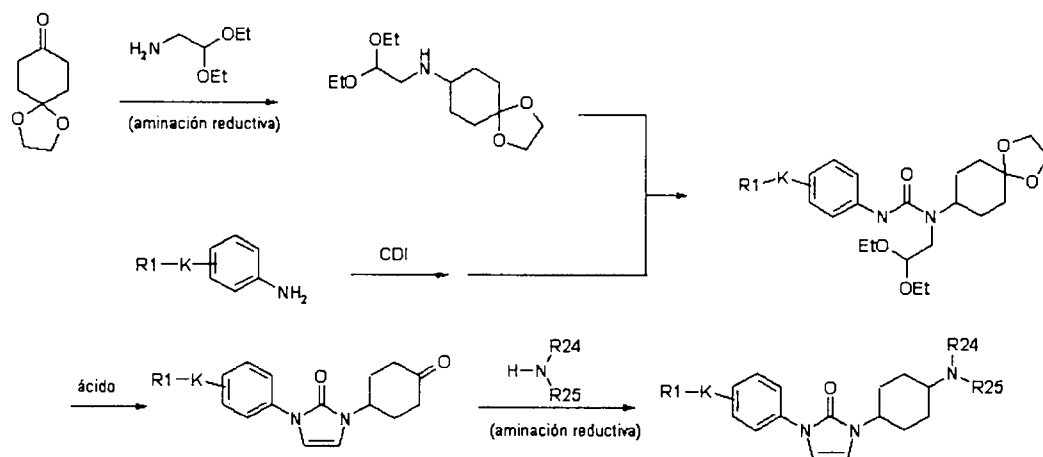


Otros compuestos de la fórmula I según la invención se pueden obtener por procedimientos análogos, siendo de conocimiento del especialista de qué manera debe variar el procedimiento previamente descrito para obtener más compuestos de la fórmula I.

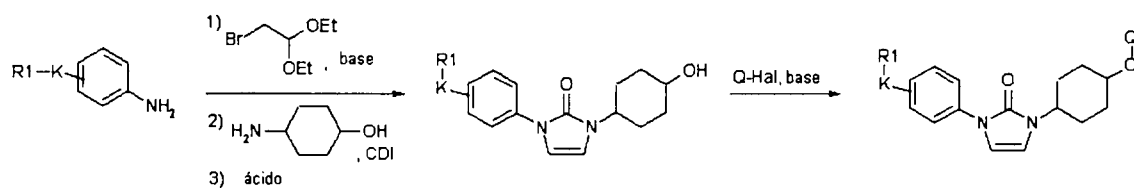
Las condiciones de reacción y los reactivos adecuados para llevar a cabo las etapas a) a d) del procedimiento según la invención son de conocimiento del especialista.

A continuación se indican a modo de ejemplo dos vías para preparar compuestos de la fórmula I:

Vía de ejemplo 1



Vía de ejemplo 2



En las vías de ejemplo 1 y 2, R1, K y Q presentan los significados mencionados precedentemente.

Uso

Esta invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula I y a sus composiciones farmacéuticas como ligandos de receptores de MCH. Los ligandos de receptores de MCH según la invención son adecuados especialmente como moduladores de la actividad de MCH1R.

Entretanto, el papel de MCH en la regulación del equilibrio energético está bien documentado (Qu, D. *et al.*; Nature 1996, 380, 243-7; Shimada, M. *et al.* Nature 1998, 396, 670-4; Chen, Y. *et al.* Endocrinology 2002, 143, 2469-77; Endocrinology 2003, 144, 4831-40; reseña: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511).

También hay indicios de que los antagonistas de MCH pueden influir favorablemente sobre alteraciones causadas por el sistema nervioso central tales como, por ejemplo, depresiones (Borowsky, B. *et al.*; Nature Medicine 2002, 8, 825-30; reseña: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511).

Son especialmente apropiados aquellos compuestos para el tratamiento y/o la prevención de

1. obesidad
2. diabetes mellitus, en especial diabetes de tipo II, incluyendo el impedimento de las enfermedades posteriores asociadas con ella.

En este caso, son aspectos especiales

- hiperglucemia,
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - mejora de la resistencia a la glucosa,
 - protección de las células β pancreáticas
 - evitación de enfermedades macrovasculares y microvasculares
3. dislipidemias y sus consecuencias, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedades cerebrovasculares, etc., en especial (pero sin estar limitadas a ellas) aquellas que están caracterizadas por uno o varios de los siguientes factores:
 - altas concentraciones de triglicéridos en plasma, altas concentraciones postprandiales de triglicéridos en plasma,
 - baja concentración de colesterol HDL
 4. otros diversos estados que pueden estar asociados con el síndrome metabólico, tales como:
 - trombosis, estadios de hipercoagulabilidad y propensión a la trombosis (arterial y venosa)
 - hipertensión
 - insuficiencia cardíaca tal como, por ejemplo (pero sin estar limitada a ella), en caso de estado posterior al infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía
 5. indicaciones psiquiátricas tales como
 - depresiones
 - estados de angustia
 - alteraciones del ritmo circadiano
 - alteraciones afectivas
 - esquizofrenia
 - manías

Galénica

La cantidad de un compuesto según la fórmula (I) que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico seleccionado, del uso deseado, del tipo de administración y del estado clínico del paciente. Por lo general, la dosis diaria se ubica en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg, preferentemente 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg, preferentemente 3 mg a 50 mg) por día por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 0,1-10 mg/kg/día, preferentemente 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede ubicarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, preferentemente 0,3 mg a 1,0 mg/kg, la cual se puede administrar de forma apropiada como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo por minuto. Soluciones de infusión adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del principio activo. Por lo tanto, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones en dosis individuales para administración oral, tales como por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg, o en otra forma de realización, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. En el caso de sales farmacéuticas, las indicaciones de peso antes mencionadas se refieren al peso del compuesto libre, sobre el que se basa la sal. Para la prevención o el tratamiento de los estados previamente mencionados, se pueden usar los compuestos según la fórmula (I) en sí como compuesto, pero con preferencia se presentan con un soporte tolerable en forma de una composición farmacéutica. Naturalmente, el soporte debe ser tolerable, en el sentido que sea compatible con los demás componentes de la composición y no sea dañino para la salud del paciente. El soporte puede ser un sólido o un líquido o ambos y preferentemente se formula con el compuesto como dosis individual, por ejemplo como comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de principio activo. También puede haber otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos según la fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar de acuerdo con uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en que los componentes se mezclan con vehículos y/o coadyuvantes farmacológicamente tolerables.

Composiciones farmacéuticas según la invención son aquellas que son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la forma de administración más adecuada en cada caso particular depende del tipo y la gravedad del estado a tratar y del tipo de compuesto según la fórmula (I) utilizado. También las formulaciones en grageas y formulaciones de liberación retardada en grageas pertenecen al marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Los recubrimientos resistentes a los jugos gástricos incluyen acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar en unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas, cápsulas en oblea, comprimidos para chupar o comprimidos que contienen cada uno una cantidad determinada del compuesto según la fórmula (I); en forma de polvo o granulados; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones se pueden preparar, como ya se mencionó, de acuerdo con cualquier método farmacéutico adecuado que incluye una etapa, en la que se ponen en contacto el principio activo y el soporte (que se puede componer de uno o varios componentes adicionales). Por lo general, las composiciones se preparan mediante una mezcla uniforme y homogénea del principio activo con un soporte líquido y/o sólido finamente distribuido, después de lo cual -de ser necesario- se moldea el producto. Así, por ejemplo, se puede preparar un comprimido al prensar o moldear un polvo o un granulado del compuesto, eventualmente con uno o varios componentes adicionales. Los comprimidos prensados se pueden preparar por compresión del compuesto en una forma de flujo libre, tales como, por ejemplo, un polvo o un granulado, eventualmente mezclado con un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o una (varias) sustancias tensioactivas/dispersantes en una máquina adecuada. Comprimidos moldeados se pueden preparar mediante el moldeado del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para una administración peroral (sublingual) incluyen comprimidos para chupar que contienen un compuesto según la fórmula (I) con un saborizante, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que contienen el compuesto en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen preferentemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto según la fórmula (I), que preferentemente son isotónicas con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran preferentemente por vía intravenosa, aunque la aplicación también se puede efectuar como inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferentemente mezclando el compuesto con agua y esterilizando la solución obtenida y tornándola isotónica con la sangre. Composiciones inyectables según la invención contienen, por lo general, de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal se presentan preferentemente como supositorios de dosis individuales. Se pueden preparar mezclando un compuesto según la fórmula (I) con uno o varios portadores sólidos usuales, por ejemplo manteca de cacao, y conformando la mezcla obtenida.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la aplicación tópica sobre la piel se presentan preferentemente como pomada, crema, loción, pasta, spray, aerosol o aceite. Como soportes se pueden usar vaselina, lanolina, polietilengli-

coles, alcoholes y combinaciones de dos o varias de estas sustancias. El principio activo se presenta, por lo general, en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible una administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas se pueden presentar como emplastos individuales que son apropiados para un contacto estrecho por períodos prolongados con la epidermis del paciente. Emplastos de este tipo contienen adecuadamente el principio activo disuelto en una solución acuosa eventualmente tamponada y/o disperso en una sustancia adherente o disperso en un polímero. Una concentración adecuada de principio activo es de aproximadamente 1% a 35%, con preferencia de aproximadamente 3% a 15%. Como posibilidad especial, el principio activo se puede liberar, tal como se describió por ejemplo en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986), por transporte de electrones o iontoforesis.

Los compuestos de la fórmula I se caracterizan por efectos beneficiosos para el metabolismo de sustancias grasas, especialmente son adecuados para la reducción de peso y, tras haber perdido peso, para mantener un peso reducido en mamíferos y también como anoréxicos. Los compuestos se caracterizan por su baja toxicidad y sus escasos efectos colaterales. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros principios activos para reducción de peso o anoréxicos. Tales otros principios activos anoréxicos se mencionan, por ejemplo en la Lista Roja, capítulo 01 bajo adelgazantes/inhibidores del apetito y también pueden incluir tales principios activos, que aumentan el consumo de energía del organismo, llevando así a una reducción de peso o también aquellos que actúan de forma tal sobre el metabolismo general del organismo que una mayor provisión de calorías no lleva a un aumento del depósito de grasa y una provisión normal de calorías produce una reducción del depósito de grasa del organismo. Los compuestos son adecuados para la prevención, así como especialmente para el tratamiento del sobrepeso u obesidad. Los compuestos son adecuados, además, para la prevención, así como especialmente para el tratamiento de la diabetes de tipo II, la arterioesclerosis, así como para la normalización del metabolismo de los lípidos y el tratamiento de la hipertensión.

25 *Combinaciones con otros medicamentos*

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas que, por ejemplo, tienen acciones beneficiosas sobre las alteraciones metabólicas o afecciones frecuentemente asociadas con ellas. Medicamentos de este tipo son, por ejemplo,

1. medicamentos hipoglucemiantes, antidiabéticos,
2. principios activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiadiposidad,
5. principios activos antiinflamatorios
6. principios activos para el tratamiento de tumores malignos
7. principios activos antitrombóticos
8. principios activos para el tratamiento de hipertensión
9. principios activos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, así como
10. principios activos para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones que son causadas por diabetes o que están asociadas con diabetes.

Se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I según la invención, en especial para mejorar la acción sinérgica. La administración de la combinación de principios activos se puede llevar a cabo por aplicación separada de los principios activos al paciente o en forma de preparados combinados, en donde hay varios principios activos en una preparación farmacéutica.

Como otras sustancias de acción farmacológica son especialmente apropiados:

60 *Antidiabéticos*

Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Rote Liste 2001, capítulo 12. Se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I según la invención, en especial para mejorar la acción sinérgica. La administración de la combinación de principios activos se puede llevar a cabo por aplicación separada de los principios activos al paciente o en forma de preparados combinados, en donde hay varios principios activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los siguientes principios activos se divulgan en USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabéticos adecuados incluyen todas las insulinas y derivados de insulina, tales como, por ejemplo, Lantus® o HMR 1964 o Apidra®, así como otras insulinas de rápida acción (véase, por ejemplo, el documento US 6 221 633), amilina, derivados de GLP-1 y GLP-2, tal como se describen en el documento WO 01/04146 o también tales como, por ejemplo, aquellos que se divulgaron en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, así como principios
5 activos hipoglucemiantes de acción oral.

Los principios activos hipoglucemiantes de acción oral incluyen preferentemente sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de receptores de glucagón, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, abridores del canal de potasio tales como, por ejemplo, aquellos que
10 se divulgaron en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, activadores de la quinasa del receptor de insulina, inhibidores de GSK3-beta, inhibidores de enzimas hepáticas que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenólisis, por ejemplo inhibidores de la glucogenfosforilasa, moduladores de la captación de glucosa y la eliminación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de las sustancias grasas, que conducen a la modificación de la composición lipídica de la sangre, como principios acti-
15 vos antihiperlipidemiantes y principios activos antilipidemiantes, por ejemplo inhibidores de la HMGCoA-reductasa, inhibidores del transporte de colesterol/de la captación de colesterol, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar o inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), compuestos que reducen la ingesta de alimentos y/o absorción de alimentos, agonistas PPAR y RXR, y principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una forma de realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación
25 con sustancias que tienen influencia sobre la producción hepática de glucosa como, por ejemplo inhibidores de glucógeno fosforilasa (véanse los documentos WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea,
30 como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio de las células beta dependiente de ATP como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida, como por ejemplo metformina.

En una nueva forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, como por ejemplo repaglinida.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidindiona, como por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos divulgados en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en especial 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-etil-4-oxo-2-quina-
45 zolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO02/38541, WO03/040174, en especial P 93/01 (cloruro de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentana-
50 monio), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino]acetil]pirrolidin-2-(S)-carbonitrilo), TS021 (monoben-sulfonato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-acetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo).

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma, como por ejemplo rosiglitazona o pioglitazona.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con compuestos con acción inhibidora sobre SGLT-1 y/o 2, tal como se divulga directa o indirectamente, por ejemplo, en los documentos PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 y PCT/EP03/13455.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, como por ejemplo miglitol o acarbosa.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos previamente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona,
65 insulina y lovastatina, etc.

Moduladores de lípidos

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de HMGCoA-reductasa como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, ivastatina, itavastatina, atorvastatina o rosuvastatina.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la resorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6 245 744, US 6 221 897, US 6 277 831, EP 0 683 773, EP 0 683 774).

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un adsorbedor polimérico de ácidos biliares, como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la resorción del colesterol, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 0250027, o ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase, por ejemplo, el documento US 6 342 512).

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con fibras, preferentemente fibras insolubles (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; *et al.*, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax es un producto que contiene algarroba de la empresa Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). La combinación con Caromax® se puede efectuar en una preparación o se puede administrar suministrando por separado los compuestos de la fórmula I y Caromax®. Caromax® también se puede administrar, en este caso, en forma de alimentos, tales como, por ejemplo, en productos de panificación o barras de cereal.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato como, por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato o bezafibrato.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con ácido nicotínico o niacina.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo CP-529, 414 (torcetrapib).

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ACAT.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP, como, por ejemplo, implitapida.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antioxidante.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la ATP-citrato-liasa.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la escualeno sintetasa.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteínas.

Agentes antiobesidad

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, como, por ejemplo, orlistato.

En una forma de realización, el otro principio activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra forma de realización, el otro principio activo es sibutramina.

En una forma de realización, el otro principio activo es rimonabant.

En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase “Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A., *et al.*, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo ácido naftalen-1-sulfónico {4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida; hidrocloreuro (documento CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amida; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea; hidrocloreuro (documento SB-334867-A)), antagonistas de CB1/agonistas inversos, antagonistas de H3/agonistas inversos (por ejemplo, sal de ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina, agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, 1-(4-cloro-3-metan-sulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol; hidrocloreuro (documento WO 01/83451)), agonistas de la MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (documento WO 99/15525)); inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), compuestos mixtos noradrenérgicos y de serotonina (por ejemplo, documento WO 00/71549), agonistas 5HT, por ejemplo, sal de ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), antagonistas de BRS3, antagonistas de galanina, antagonistas de grelina, antagonistas de MCH, antagonistas de mGluR5, antagonistas de opioides, hormona de crecimiento (por ejemplo, hormona de crecimiento humana), compuestos que liberan la hormona de crecimiento (éster ter-butílico del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), CNTF, derivados de CNTF (por ejemplo, axoquinas), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, documento EP 0 462 884), moduladores que desacoplan la proteína 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (por ejemplo, bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

En una forma de realización de la invención, el otro principio activo es leptina.

En una forma de realización, el otro principio activo es dexanfetamina, anfetamina, mazindol o fentermina.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con medicamentos con acción sobre el sistema cardiocirculatorio y vascular sanguíneo, como, por ejemplo, inhibidores de ACE (por ejemplo ramipril), medicamentos que actúan sobre el sistema de angiotensina-renina, antagonistas de calcio, beta-bloqueantes, etc.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con medicamentos de acción antiinflamatoria.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con medicamentos que se utilizan para el tratamiento y la prevención del cáncer.

Se entiende que cualquier combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o varios de los compuestos antes mencionados y a elección uno o varios de otros principios activos farmacológicamente activos, se considera como incluida en el área de protección de la presente invención.

En dos artículos publicados simultáneamente en *Nature* (*Nature* 400, 261-264, 1999; *Nature* 400, 265-269, 1999), dos grupos de trabajo describieron por separado un receptor muy específico para la hormona concentradora de la melanina (MCH). La MCH cumple funciones importantes en el control de la ingesta de alimentos. Por lo tanto, los compuestos que actúan sobre el receptor de MCH, poseen una acción anoréxica y son adecuados para el tratamiento de la obesidad. Por ello, la verificación del efecto anoréxico de los compuestos de la fórmula I según la invención se realizó del siguiente modo.

Mediciones funcionales para determinar los valores de IC50

La clonación del ADNc para el receptor de MCH humana, la preparación de una línea celular HEK293 recombinante que expresa el receptor de MCH humana, así como las mediciones funcionales con la línea celular recombinante se realizaron convenientemente según lo descrito por Audinot *et al.* (*J. Biol. Chem.* 276, 13554-13562, 2001). Pero, a diferencia de la cita bibliográfica, se utilizó para la construcción del vector de expresión el plásmido pEAK8 de la empresa EDGE Biosystems (Estados Unidos). Como huésped para la transfección se utilizó una línea celular HEK transformada, denominada “PEAK Stable Cells” (también de EDGE Biosystems). Las mediciones funcionales del flujo de calcio celular, tras la adición del agonista (MCH) en presencia del ligando según la invención, se realizaron con ayuda del dispositivo FLIPR de la empresa Molecular Devices (Estados Unidos), utilizando las instrucciones del fabricante del dispositivo.

Ensayo de actividad biológica

Para los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 5 y 8 se midieron, bajo las condiciones previamente mencionadas, valores de IC₅₀ en la magnitud de 0,01 a 2 μ M. Los compuestos de los Ejemplos 3, 6 y 9 mostraron valores de IC₅₀ de 2 a 10 μ M.

Los ejemplos y métodos de preparación indicados a continuación sirven para explicar la invención, pero sin limitarla.

Ejemplos*Explicaciones generales**a) Tipo de representación de las fórmulas estructurales*

En las fórmulas estructurales de los ejemplos dados se representaron, para mayor claridad, sólo los que no son átomos de H.

b) Formas salinas

Muchos de los compuestos según la invención son bases y pueden formar sales con ácidos correspondientemente fuertes. Los compuestos se pueden presentar especialmente como hidrot trifluoroacetatos después de una purificación cromatográfica por HPLC, utilizando un eluyente que contiene ácido trifluoroacético. Éstos se pueden convertir en las bases libres indicadas mediante el tratamiento simple de una solución de sales, por ejemplo con una solución de carbonato de sodio.

c) Unidades de los datos de caracterización

La unidad de los pesos moleculares indicados es “g/mol”. Los picos observados en el espectro de masa se indican como cociente de número entero de la masa iónica molecular molar y de la carga del ion molecular (m/z).

Abreviaturas

Si no se indica otra cosa, las abreviaturas tienen el siguiente significado en los ejemplos que figuran a continuación:

NaBH₃CN = cianoborhidruro de sodio

DMF = N,N-dimetilformamida

EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

THF = tetrahidrofurano

DMSO = dimetilsulfóxido

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HCl = ácido clorhídrico

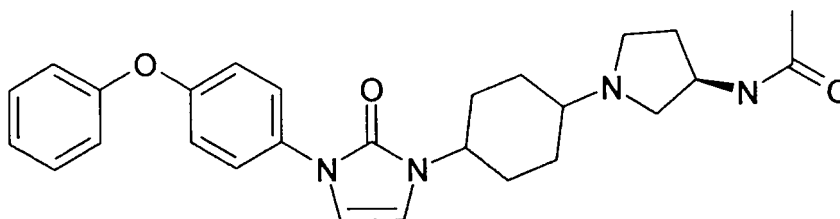
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio

CDI = carbonildiimidazol

Ejemplo 1

R-N-(1-{4-[2-oxo-3-(4-fenoxi-fenil)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-ciclohexil}-pirrolidin-3-il)-acetamida



Método A

Se combinó una mezcla de 1-(4-oxo-ciclohexil)-3-(4-fenoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (348 mg), N-pirrolidin-3-il-acetamida (128 mg) y dicloroetano (5 ml) con triacetoxiborhidruro (295 mg) y se agitó durante 48 horas. Se añadió lejía de sosa (1 M) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 460,58 (C₂₇H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 461 ([M+H]⁺).

1-(4-oxo-ciclohexil)-3-(4-fenoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona

Método B

Se mezcló una solución de carbonildiimidazol (1,8 g) en DMF (30 ml) a 0°C con una solución de 4-fenoxianilina (2,0 g) en DMF (10 ml). Al cabo de 30 minutos se añadió (2,2-dietoxi-etil)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amina (3,0 g) en DMF (10 ml) y la mezcla se calentó durante 30 minutos a 80°C. Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se mantuvo 5 horas más a 80°C. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 348,41 (C₂₁H₂₀N₂O₃); MS (ESI): 349 ([M+H]⁺).

De forma análoga se obtuvieron 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona a partir de 4-ciclopentiloxi-anilina, 1-(6-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona a partir de 6-ciclopentiloxi-piridin-3-ilamina y 1-(4-butoxi-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona a partir de 4-butoxi-anilina.

(2,2-dietoxi-etil)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amina

De acuerdo con el Método A, se hizo reaccionar 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (1,0 g) con 2,2-dietoxi-etilamina (0,85 g). De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 273,38 (C₁₄H₂₇NO₄); MS (ESI): 274 ([M+H]⁺).

6-ciclopentiloxi-piridin-3-ilamina

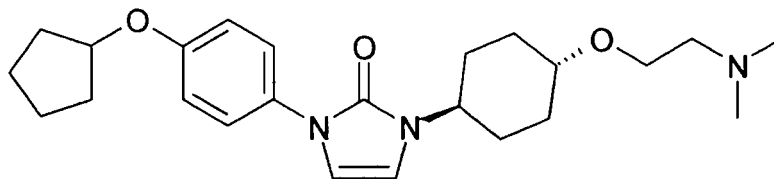
Se calentó una mezcla de 5-nitro-piridin-2-ol (14,0 g), bromociclopentano (8,0 g), carbonato de potasio (14 g) y DMF (200 ml) durante 6 horas hasta 80°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. El producto obtenido (2-ciclopentiloxi-5-nitro-piridina) se hidrogenó en etanol, empleando hidróxido de paladio (II) como catalizador. De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 178,24 (C₁₀H₁₄N₂O); MS (ESI): 179 (M+H⁺).

4-ciclopentiloxi-anilina

Se calentó una mezcla de 4-nitrofenol (63,7 g), bromociclopentano (68,2 g), carbonato de potasio (63,3 g) y DMF (300 ml) durante 24 horas hasta 80°C. Tras enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se hidrogenó en etanol, empleando hidróxido de paladio (II) como catalizador. De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 177,25 (C₁₁H₁₅NO); MS (ESI): 178 (M+H⁺).

Ejemplo 2

Trans-1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-ciclohexil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona



Se combinó una mezcla de trans-1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (0,30 g) y DMF (10 ml) con hidruro de sodio (42 mg) y se añadió cloruro de dimetilaminoetilo (94 mg) una vez finalizada la producción de gas. Al cabo de ocho horas, se diluyó la solución de reacción con agua y la mezcla se

ES 2 297 667 T3

extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 413,56 ($C_{24}H_{35}N_3O_3$); MS (ESI): 414 ($[M+H]^+$).

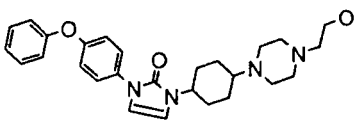
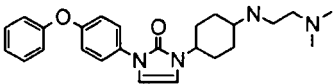
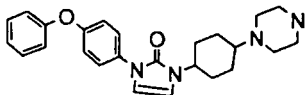
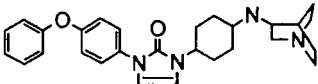
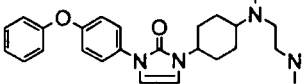
Trans-1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona

De acuerdo con el Método B, se hizo reaccionar trans-4-aminociclohexanol con CDI y (4-ciclopentiloxi-fenil)-(2,2-dietoxi-etil)-amina. El producto en bruto aislado se mezcló con DMF (2 ml) y TFA (2 ml) y se dejó reposar durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 342,44 ($C_{20}H_{26}N_2O_3$); MS (ESI): 343 ($[M+H]^+$).

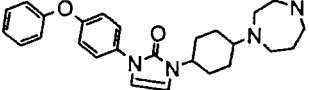
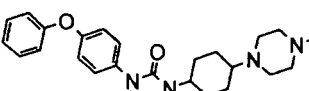
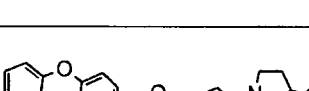
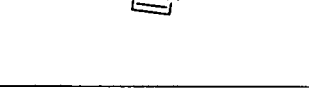
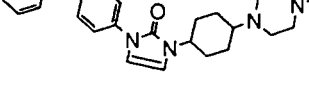
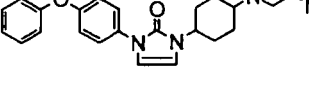
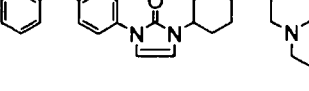
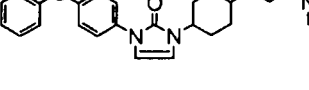
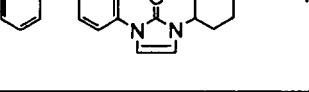
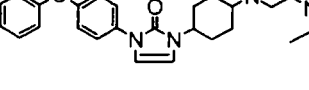
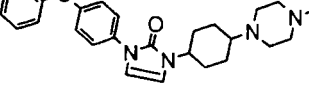
(4-ciclopentiloxi-fenil)-(2,2-dietoxi-etil)-amina

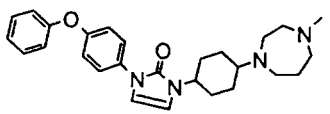
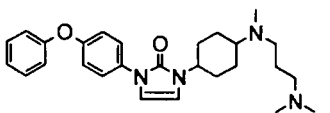
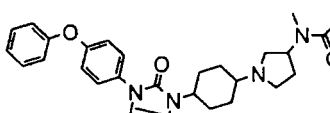
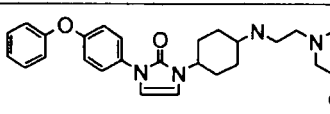
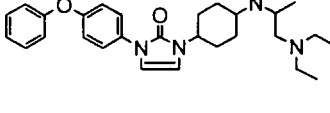
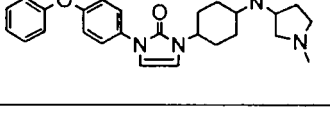
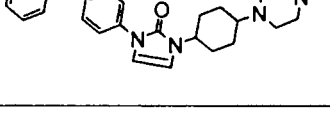
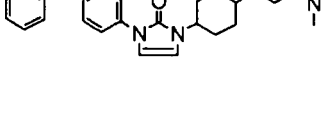
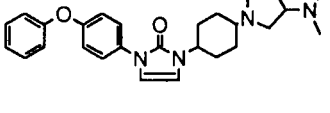
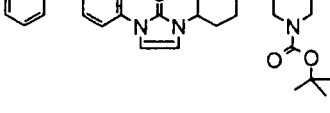
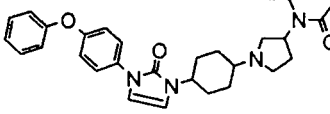
Se calentó una suspensión de 4-ciclopentiloxi-anilina (8,86 g), bromoacetaldehidietilacetal (13 g), carbonato de potasio (13,8 g) y dimetilformamida (100 ml) durante 6 horas hasta 80°C. Después de enfriar, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 2:1). De esta manera, se obtuvo el producto con el peso molecular de 293,41 ($C_{17}H_{27}NO_3$); MS (ESI): 294 ($[M+H]^+$).

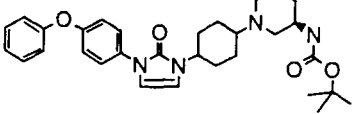
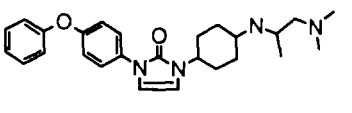
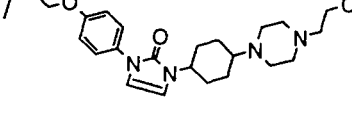
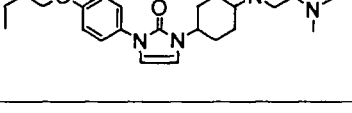
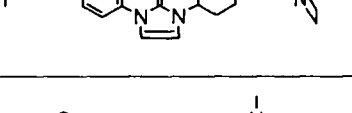
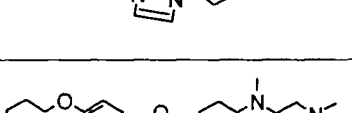
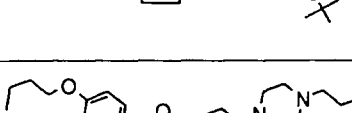
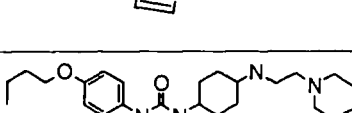
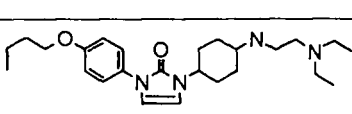
De acuerdo con el Método A se prepararon, utilizando las correspondientes cetonas y aminas, los siguientes compuestos:

Ej. N°	Estructura	Fórmula aditiva	Peso molecular	ESI-MS $[M+H]^+$
3		C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₃	462,60	463
4		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂	420,56	421
5		C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	418,54	419
6		C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₂	458,61	459
7		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂	420,56	421

ES 2 297 667 T3

8		C26H32N4O2	432,57	433
9		C26H32N4O2	432,57	433
10		C26H34N4O2	434,59	435
11		C30H38N4O4	518,66	519
12		C28H36N4O3	476,62	477
13		C27H34N4O2	446,60	447
14		C27H35N5O2	461,61	462
15		C28H36N4O2	460,62	461
16		C27H36N4O2	448,61	449
17		C29H40N4O2	476,67	477
18		C27H34N4O2	446,60	447
19		C27H36N4O2	448,61	449

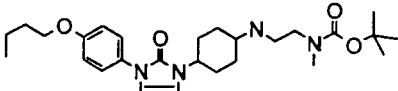
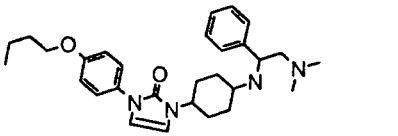
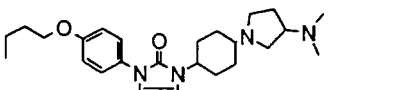
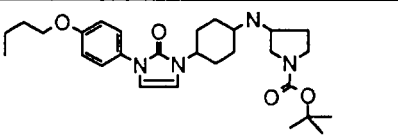
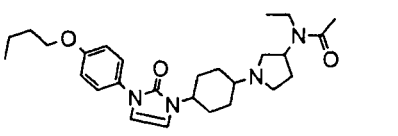
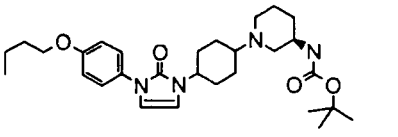
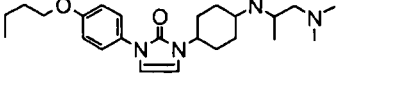
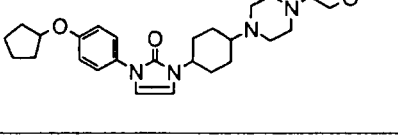
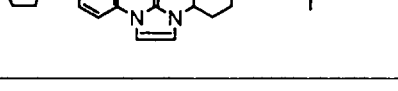
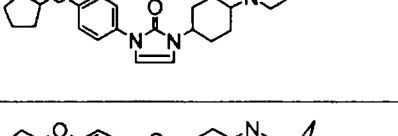
20		C27H34N4O2	446,60	447
21		C27H36N4O2	448,61	449
22		C28H34N4O3	474,61	475
23		C27H36N4O4	480,61	481
24		C28H38N4O2	462,64	463
25		C27H34N4O2	446,60	447
26		C28H36N4O2	460,62	461
27		C29H38N4O4	506,65	507
28		C27H34N4O2	446,60	447
29		C30H38N4O4	518,66	519
30		C29H36N4O3	488,64	489

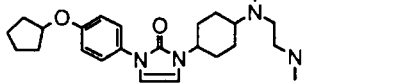
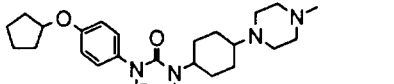
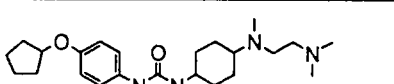
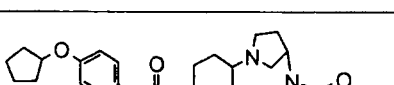
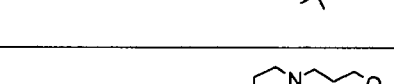
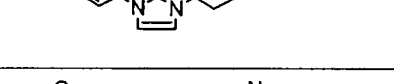
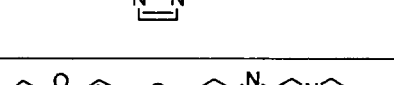
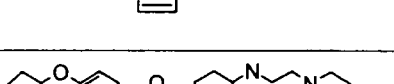
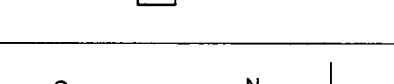
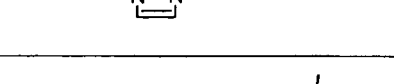
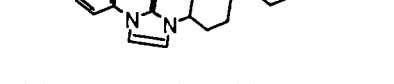
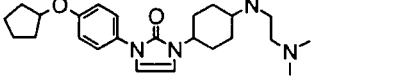
31		C31H40N4O4	532,69	533
32		C26H34N4O2	434,59	435
33		C25H38N4O3	442,61	443
34		C23H36N4O2	400,57	401
35		C26H38N4O2	438,62	439
36		C23H36N4O2	400,57	401
37		C24H36N4O2	412,58	413
38		C24H38N4O2	414,60	415
39		C28H42N4O4	498,67	499
40		C26H40N4O3	456,63	457
41		C26H40N4O2	440,63	441
42		C25H40N4O2	428,62	429

ES 2 297 667 T3

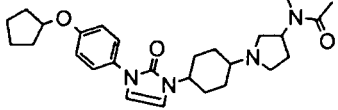
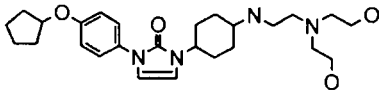
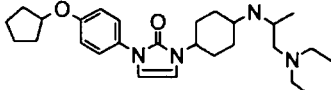
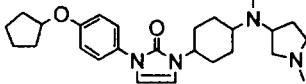
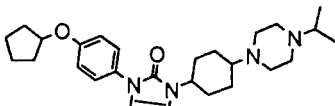
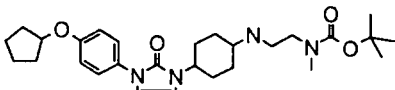
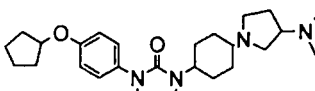
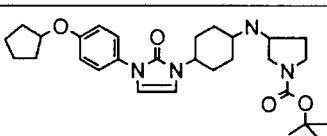
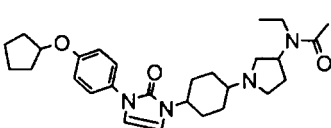
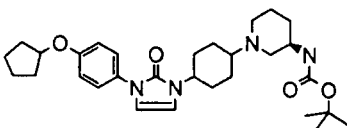
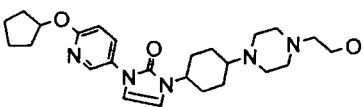
43		C27H44N4O2	456,68	457
44		C25H38N4O2	426,61	427
45		C25H40N4O2	428,62	429
46		C25H38N4O2	426,61	427
47		C25H40N4O2	428,62	429
48		C25H36N4O3	440,59	441
49		C26H38N4O3	454,62	455
50		C25H40N4O4	460,62	461
51		C26H42N4O2	442,65	443
52		C25H38N4O2	426,61	427
53		C26H40N4O2	440,63	441

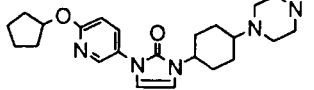
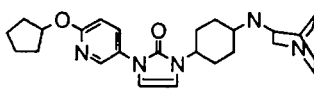
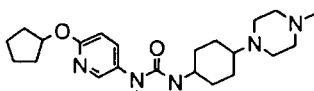
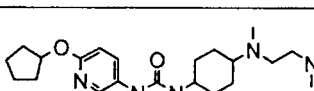
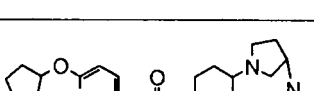
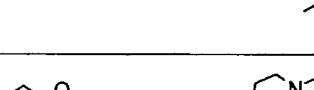
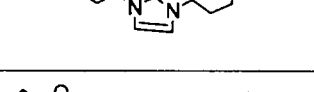
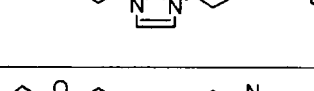
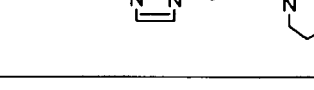
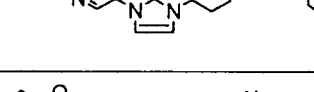
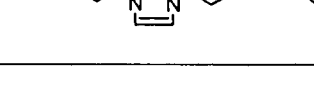
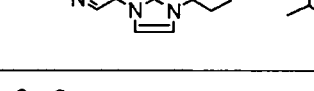
ES 2 297 667 T3

54		C27H42N4O4	486,66	487
55		C29H40N4O2	476,67	477
56		C25H38N4O2	426,61	427
57		C28H42N4O4	498,67	499
58		C27H40N4O3	468,64	469
59		C29H44N4O4	512,70	513
60		C24H38N4O2	414,60	415
61		C26H38N4O3	454,62	455
62		C24H36N4O2	412,58	413
63		C24H34N4O2	410,56	411
64		C27H38N4O2	450,63	451

65		C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₂	412,58	413
66		C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₂	424,59	425
67		C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₂	426,61	427
68		C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O ₄	510,68	511
69		C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₃	468,64	469
70		C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₂	438,62	439
71		C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₂	452,65	453
72		C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₂	440,63	441
73		C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₂	468,69	469
74		C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₂	438,62	439
75		C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₂	440,63	441
76		C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₂	440,63	441

ES 2 297 667 T3

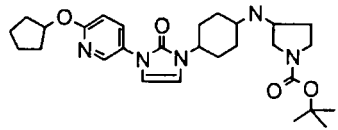
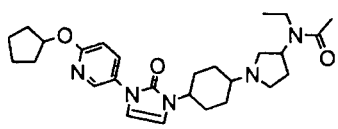
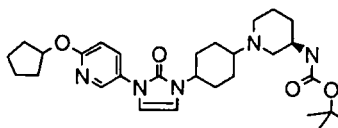
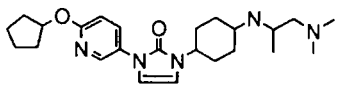
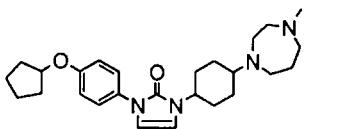
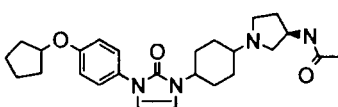
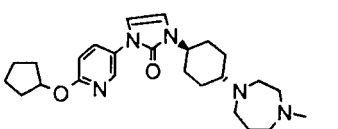
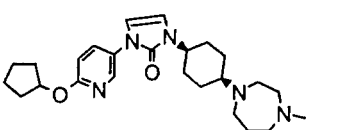
77		C27H38N4O3	466,63	467
78		C26H40N4O4	472,63	473
79		C27H42N4O2	454,66	455
80		C26H38N4O2	438,62	439
81		C27H40N4O2	452,65	453
82		C28H42N4O4	498,67	499
83		C26H38N4O2	438,62	439
84		C29H42N4O4	510,68	511
85		C28H40N4O3	480,66	481
86		C30H44N4O4	524,71	525
87		C25H37N5O3	455,61	456

88		C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₂	411,55	412
89		C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₂	451,62	452
90		C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₂	425,58	426
91		C ₂₄ H ₃₇ N ₅ O ₂	427,59	428
92		C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₄	511,67	512
93		C ₂₆ H ₃₉ N ₅ O ₃	469,63	470
94		C ₂₅ H ₃₇ N ₅ O ₂	439,61	440
95		C ₂₅ H ₃₈ N ₆ O ₂	454,62	455
96		C ₂₆ H ₃₉ N ₅ O ₂	453,63	454
97		C ₂₅ H ₃₉ N ₅ O ₂	441,62	442
98		C ₂₇ H ₄₃ N ₅ O ₂	469,68	470
99		C ₂₅ H ₃₇ N ₅ O ₂	439,61	440

ES 2 297 667 T3

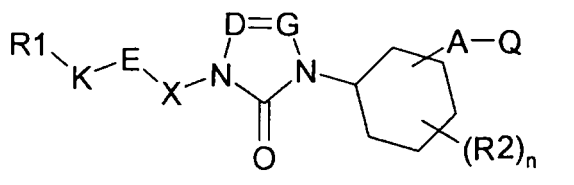
100		C25H39N5O2	441,62	442
101		C25H39N5O2	441,62	442
102		C25H35N5O3	453,59	454
103		C26H37N5O3	467,62	468
104		C25H39N5O4	473,62	474
105		C26H41N5O2	455,65	456
106		C25H37N5O2	439,61	440
107		C26H39N5O2	453,63	454
108		C27H41N5O4	499,66	500
109		C29H39N5O2	489,67	490
110		C25H37N5O2	439,61	440

ES 2 297 667 T3

111		C28H41N5O4	511,67	512
112		C27H39N5O3	481,64	482
113		C29H43N5O4	525,70	526
114		C24H37N5O2	427,59	428
115		C26H38N4O2	438,62	439
116		C26H36N4O3	452,60	453
117		C25H37N5O2	439,61	440
118		C25H37N5O2	439,61	440

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I,



en la que significan

R1 H, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₃-C₈), alquino (C₃-C₈), un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), S-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), COO(R6), N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R8)(R9) o SO₂CH₃;

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);

K un grupo de la fórmula -(CR₁₀R₁₁)_z-, en la cual uno o varios grupos -(CR₁₀R₁₁)- pueden estar reemplazados por Z, resultando un radical químicamente adecuado, un enlace, C≡C, C=C;

Z O, CO, N(R59), S, SO, SO₂;

R10, R11, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), en donde R10 y R11 pueden presentar cada uno en los grupos z significados iguales o diferentes;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R59 H, alquilo (C₁-C₈);

E estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 3-14 miembros con 0-4 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), O-cicloalqueno (C₃-C₈), alquino (C₂-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo, O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, S-arilo, N(R12)(R13), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R14)(R15), N(R16)CO(R17), N(R18)SO₂(R19), CO(R20) y que puede ser monocíclica o bicíclica;

R12, R13, R14, R15, R16, R18, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

o

R12 y R13, R14 y R15, de modo independiente entre sí, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5-6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo N-alquilo (C₁-C₆), oxígeno y azufre;

R17, R19, R20, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), arilo;

X un enlace, un grupo de la fórmula -(CR₂₁R₂₂)_y-, en la cual uno o varios grupos -(CR₂₁R₂₂)- pueden estar reemplazados por Y, resultando un radical químicamente adecuado;

Y O, CO, N(R23), S, SO, SO₂;

R21, R22, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₄), en donde R21 y R22 en los grupos y pueden presentar cada uno significados iguales o diferentes;

y 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R23 H, alquilo (C₁-C₈);

D, G CH o N;

ES 2 297 667 T3

- R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);
- n 0, 1, 2, 3, 4;
- 5 Q N(R24)(R25), un anillo de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con alquilen (C₀-C₄)-N(R24)(R25), F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;
- 10 R26, R27, R28, R29, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, S, N(R33), CO, SO₂;
- 15 m 0, 1, 2, 3, 4, 5;
- R31, R32, R33, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo;
- 20 R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈),
- (CR34R35)_o-R36, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilenilo (C₃-C₈), alquilenilo (C₃-C₈), CO-alquilo (C₁-C₈), -CO-(CH₂)_o-R36, CO(C(R37)(R38))_qN(R39)(R40), CO(C(R41)(R42))_sO(R43); o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros, el que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxí-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxí, COO(R47), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R49)(R50) o SO₂CH₃;
- 25
- 30 o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- q, s, de modo independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4;
- 35 R34, R35, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), hidroxí-alquilo (C₁-C₄), OH, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄);
- R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- 40 R39 y R40, R45 y R46, R49 y R50, de modo independiente entre sí, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5-6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo N-alquilo (C₁-C₆), oxígeno y azufre;
- 45 R36 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, CON(R51)(R52), N(R53)(R54), anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3-12 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 3-12 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquilenilo (C₃-C₈), O-cicloalquilenilo (C₃-C₈), alquilenilo (C₂-C₆), O-alquilen (C₀-C₈)-arilo, alquilen (C₀-C₈)-arilo, N(R55)(R56), CO-alquilo (C₁-C₆), COO(R57) y S(O)_u (R58);
- 50
- u 0, 1, 2;
- 55 R51, R52, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquilenilo (C₂-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo;
- R53, R54, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- 60 R57 H, alquilo (C₁-C₈), alquilenilo (C₂-C₆), alquilen (C₀-C₈)-arilo;
- R58 alquilo (C₁-C₆), sistema cíclico aromático de 5-10 miembros que puede contener otros 0-2 heteroátomos del grupo nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈);
- 65 así como sus sales fisiológicamente tolerables.

ES 2 297 667 T3

2. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en la que significan

- 5 R1 alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 a 10 miembros, que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₀-C₂)-arilo, oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), hidroxí, N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆), N(R8)(R9) o SO₂CH₃;
- 10 R3, R4, R5, R7, R8, R9, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- K un enlace, OCH₂, CH₂O, (C(R10)(R11))_z, C≡C;
- 15 z 1, 2, 3, 4;
- R10, R11, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- E estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 3-8 miembros con 0-4 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, N(R16)CO(R17), N(R18)SO₂(R19), CO(R20) y que puede ser monocíclica o bicíclica;
- 20 R12, R13, R16, R18, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- 25 R17, R19, R20, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), arilo;
- X un enlace, -CH₂-CH₂-;
- 30 D, G ya sea D es N y G es CH, o D es CH y G es N, o D y G son simultáneamente CH;
- R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);
- n 0, 1, 2;
- 35 Q N(R24)(R25), un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con N(R24)(R25), F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30) CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;
- 40 R26, R27, R28, R29, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- A -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO;
- 45 m 0, 1, 2, 3, 4;
- R31, R32, R33, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo;
- 50 R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)_o-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxí, N(R48)CO-
- 55 alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);
- o 0, 1, 2, 3, 4;
- 60 R36 OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₂)-arilo, alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56);
- R44, R45, R46, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- 65 R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- así como sus sales fisiológicamente tolerables.

ES 2 297 667 T3

3. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

en la que significan:

- 5 R1 alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;
- 10 R3, R4, R5, R7, R8, R9, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- K un enlace, OCH₂, CH₂O, (C(R10)(R11))_z, C≡C;
- z 1, 2;
- 15 R10, R11, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- E estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 5-7 miembros con 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, CO(R20);
- 20 R12, R13, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- R20, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- 25 X un enlace;
- D, G simultáneamente CH;
- 30 R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);
- n 0 ó 1;
- 35 Q N(R24)(R25), un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con N(R24)(R25), F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), COO(R29), N(R30) CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;
- 40 R26, R27, R28, R29, R30 alquilo (C₁-C₆);
- A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);
- 45 m 0, 1, 3 ó 4;
- R31, R32, R33 H;
- R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)₆-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxí, N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);
- 50
- 55 o 0, 1, 2, 3, 4;
- R36 OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₂)-arilo, alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56);
- 60
- R44, R45, R46, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);
- 65 así como sus sales fisiológicamente tolerables.

4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1

ES 2 297 667 T3

en donde los radicales R1 y R2, el índice n y los grupos K, E, X, D=G, Q y A presentan los siguientes significados

- 5 R1 H, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico de 3-8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄);
- K O, un enlace, C≡C, CO, OCH₂, OCH₂CH₂,
- 10 E una estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente monocíclica de 5-6 miembros con 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆);
- X un enlace, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, OCH₂CH₂;
- 15 D=G CH=CH, CH=N, N=CH;
- R2 OH, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);
- 20 n 0, 1, 2;
- Q un grupo de la fórmula N(R24)(R25), un anillo de 4 a 8 miembros con contenido de nitrógeno que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-2 heteroátomos del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con N(R24)(R25), F, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;
- 25 R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 ó 1 heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), N(R48)CO-alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);
- 30 R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- 35 R49 y R50, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5-6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener otros 0-1 heteroátomos del grupo N-alquilo (C₁-C₆), oxígeno y azufre;
- R26, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);
- 40 A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en la que un miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);
- m 0, 1, 2, 3;
- 45 R31, R32, R33, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo.
5. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque
- D y G significan, cada uno, CH.
- 50 6. Compuestos de la fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5, **caracterizados** porque significan
- A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO;
- 55 en donde
- m es 1, 2, 3, 4;
- 60 y
- R31, R32, R33 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), arilo;
- y
- 65 Q N(R24)(R25);
- en donde significan

ES 2 297 667 T3

R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8), $-(CH_2)_6$ -R36, CO-alquilo (C_1-C_8), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxí, N(R48)CO-alquilo (C_1-C_6) o N(R49)(R50);

o 0, 1, 2, 3, 4;

R36 OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF_3 , oxo, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), O-alquilen (C_0-C_2)-arilo, alquilen (C_0-C_2)-arilo y N(R55)(R56);

R44, R45, R46, R48, R49, R50 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6);

y

R55, R56 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8).

7. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5, **caracterizados** porque significan

A un grupo de la fórmula $-(C(R31)(R32))_m-$, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO;

en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4;

y

R31, R32, R33 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6), arilo;

y

Q significa un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilen (C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C_1-C_4), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C_1-C_6) o SO_2CH_3 ;

en donde

R26, R27, R28, R29, R30 significan, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6).

8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5, **caracterizados** porque significa

A un grupo de la fórmula $-(C(R31)(R32))_m-$, en donde 0-2 miembros pueden estar reemplazados por un elemento del grupo O, N(R33), CO;

en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4;

y

R31, R32, R33 son, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6), arilo;

y

Q significa un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico está adicionalmente sustituido con N(R24)(R25) y puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilen (C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxí, hidroxí-alquilo (C_1-C_4), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C_1-C_6) o SO_2CH_3 ;

en donde significan

ES 2 297 667 T3

R26, R27, R28, R29, R30, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);

y

5 R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)₀-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R44), CON(R45)(R46), hidroxilo, N(R48)CO-

10 alquilo (C₁-C₆) o N(R49)(R50);

o 0, 1, 2, 3, 4;

15 R36 OH, anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-10 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, OH, CF₃, oxo, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilen (C₀-C₂)-arilo, alquilen (C₀-C₂)-arilo y N(R55)(R56);

R44, R45, R46, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆);

20 y

R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈).

9. Compuestos de la fórmula I de acuerdo una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde significan:

25 R1 alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), oxo, CO(R3), CON(R4)(R5), N(R7)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

30 R3, R4, R5, R7, R8, R9, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

K un enlace, OCH₂, CH₂O, (C(R10)(R11))_z, C≡C;

35 z 1, 2;

R10, R11, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

40 E estructura cíclica carbocíclica o heterocíclica bivalente de 5-7 miembros con 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede llevar opcionalmente sustituyentes del grupo H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), N(R12)(R13), SO₂-CH₃, CO(R20);

R12, R13, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

45 R20, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈);

X un enlace;

D, G simultáneamente CH;

50 R2 O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);

n 0 ó 1;

55 Q N(R24)(R25), un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico puede estar sustituido adicionalmente con N(R24)(R25), F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₀-C₈)-arilo, oxo, CO(R26), N(R30)CO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂CH₃;

R26, R30 alquilo (C₁-C₆);

60 A un grupo de la fórmula -(C(R31)(R32))_m-, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);

m 0, 1, 3 ó 4;

65 R31, R32, R33 H;

R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), -(CH₂)₀-R36, CO-alquilo (C₁-C₈), o R24 y R25 forman,

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), oxo, CO(R44), N(R48)CO-alquilo (C_1-C_6) o N(R49)(R50);

o 0, 1, 2, 3, 4;

R36 anillo monocíclico de 5-8 miembros, que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, oxo, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_0-C_2)-arilo y N(R55)(R56);

R44, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6);

R55, R56, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8);

así como sus sales fisiológicamente tolerables.

10. Compuestos de la fórmula I de acuerdo una de las reivindicaciones 1 a 3, 5 ó 6, **caracterizados** porque significa:

A un grupo de la fórmula $-(C(R31)(R32))_m-$, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);

en donde

m es 1, 3 ó 4;

y

R31, R32, R33 son H;

en donde

R24, R25, de modo independiente entre sí, son H, alquilo (C_1-C_8), $-(CH_2)_o$ -R36, CO-alquilo (C_1-C_8), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), oxo, CO(R44), N(R48)CO-alquilo (C_1-C_6) o N(R49)(R50);

o es 0, 1, 2, 3, 4;

R36 significa OH, anillo monocíclico de 5-8 miembros, que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, oxo, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_0-C_2)-arilo y N(R55)(R56);

R44, R48, R49, R50, de modo independiente entre sí, son H, alquilo (C_1-C_6);

R55, R56, de modo independiente entre sí, son H, alquilo (C_1-C_8).

11. Compuestos de la fórmula I de acuerdo una de las reivindicaciones 1 a 3, 5 ó 7, en donde significa:

A un grupo de la fórmula $-(C(R31)(R32))_m-$, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);

en donde

m es 0 ó 1;

y

R31, R32, R33 son H;

y

Q un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en donde el sistema cíclico puede estar adicionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilen (C_0-C_8)-arilo.

ES 2 297 667 T3

12. Compuestos de la fórmula I acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, 5 u 8, **caracterizados** porque significa

A un grupo de la fórmula $-(C(R31)(R32))_m-$, en donde 1 miembro puede estar reemplazado por un elemento del grupo O, N(R33);

en donde

m es 0 ó 1;

y

R31, R32, R33 son H;

Q significa un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener 0 a 1 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico está adicionalmente sustituido con N(R24)(R25) y puede estar adicionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilen (C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), COO(R29), N(R30)CO-alquilo (C_1-C_6) o SO_2CH_3 ;

en donde significan

R26, R27, R28, R29, R30 alquilo (C_1-C_6);

y

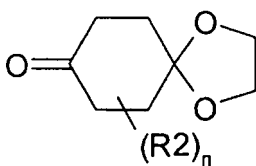
R24, R25, de modo independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8), $-(CH_2)_o-R36$, CO-alquilo (C_1-C_8), o R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el sistema cíclico heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido con F, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_8), oxo, CO(R44), N(R48)CO-alquilo (C_1-C_6) o N(R49)(R50);

o es 0, 1, 2, 3, 4;

R36 significa anillo monocíclico de 5-8 miembros, que puede contener 0-2 heteroátomos del grupo N, O y S y el anillo de 5-8 miembros puede contener otros sustituyentes tales como F, oxo, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), O-alquilen (C_0-C_2)-arilo y N(R55)(R56).

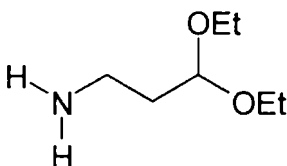
13. Procedimiento para preparar compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, cuyo grupo A-Q está unido a través de un átomo de nitrógeno con el anillo ciclohexileno, que comprende las etapas de

a) preparación de un compuesto de la fórmula II por reacción de ciclohexadiona con 1,2-etilenglicol

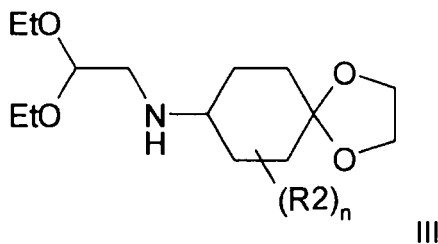


II

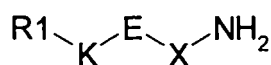
b) reacción del compuesto de la fórmula II con



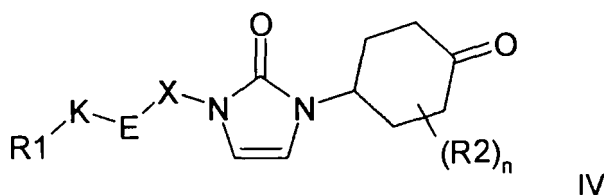
para dar un compuesto de la fórmula III



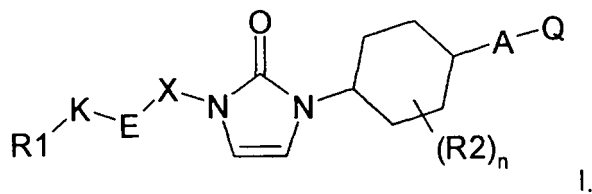
c) acoplamiento del compuesto de la fórmula III con una amina primaria de la fórmula



y posterior desprotección del acetal, obteniéndose bajo ciclación simultánea un compuesto de la fórmula IV



d) reacción con una amina secundaria, obteniéndose compuestos de la fórmula I, cuyo grupo A-Q está unido a través de un átomo de nitrógeno con el anillo ciclohexileno



14. Medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 y uno o varios principios activos anoréxicos.

16. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para usar como medicamento para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

17. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para usar como medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes de tipo II.

18. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con al menos otro principio activo anoréxico para usar como medicamento para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

19. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con al menos otro principio activo anoréxico para usar como medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes de tipo II.

ES 2 297 667 T3

20. Procedimiento para preparar un medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque el principio activo se mezcla con un soporte farmacéuticamente apropiado y esta mezcla se lleva a una forma adecuada para administrar.

5 21. Uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para preparar un medicamento para la reducción de peso en mamíferos.

10 22. Uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

23. Uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes de tipo II.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65