



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 727**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06773528 .2**

96 Fecha de presentación : **19.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1902046**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54

Título: **Derivados de piperidina útiles como antagonistas de histamina H₃.**

30

Prioridad: **20.06.2005 US 692110 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2010

73

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

72

Inventor/es: **Aslanian, Robert, G.;**
Berlin, Michael, Y.;
Boyce, Christopher, W.;
Chao, Jianhua;
De Lera Ruiz, Manuel;
Mangiaracina, Pietro;
Mccormick, Kevin, D.;
Mutahi, Mwangi, W.;
Rosenblum, Stuart, B.;
Shih, Neng-Yang;
Solomon, Daniel, M.;
Tom, Wing, C.;
Vaccaro, Henry, A.;
Zheng, Junying y
Zhu, Xiaohong

74

Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina útiles como antagonistas de histamina H₃.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a piperidinas sustituidas unidas a heteroátomo y a derivados de las mismas útiles como antagonistas de histamina H₃. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, de afecciones alérgicas, obesidad, síndrome metabólico, trastornos de déficit de cognición, trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso central. La invención también se refiere al uso de una combinación de antagonistas de histamina H₃ de esta invención con compuestos de histamina H₁ para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y de afecciones alérgicas, así como también al uso de una combinación de un antagonista de histamina H₃ de esta invención con otros activos útiles para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de déficit de cognición. También se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de uno o más compuestos novedosos de antagonistas de histamina H₃ de la invención con uno o más compuestos de histamina H₁ o uno o más compuestos útiles para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de déficit de cognición.

20 **Antecedentes de la invención**

Los receptores de histamina, H₁, H₂, H₃ y H₄ se han caracterizado por su comportamiento farmacológico. Los receptores H₁ son los que median la respuesta antagonizada por antihistaminas convencionales. Los receptores H₁ están presentes, por ejemplo, en el músculo liso del íleon, de la piel y bronquial de humanos y de otros mamíferos. Las respuestas mediada por el receptor H₂ más destacadas son la secreción de ácido gástrico en mamíferos y el efecto cronotrópico en aurículas aisladas de mamíferos. Los receptores H₄ se expresan principalmente en los eosinófilos y en los mastocitos y se ha demostrado que están involucrados en la quimiotaxis de ambos tipos celulares.

En la periferia, los sitios de receptores H₃ se encuentran sobre los nervios simpáticos, donde modulan la neurotransmisión simpática y atenúan una diversidad de respuestas de órganos diana bajo el control del sistema nervioso simpático. Específicamente, la activación del receptor H₃ por la histamina atenúa la secreción de norepinefrina a los vasos de resistencia y de capacitancia, provocando la vasodilatación. Además, en roedores, los receptores H₃ periféricos se expresan en el tejido adiposo marrón, sugiriendo que pueden estar involucrados en la regulación de la termogénesis.

Los receptores H₃ también están presentes en el SNC. La expresión del receptor H₃ se observa en la corteza cerebral, formación del hipocampo, hipotálamo y otras partes del cerebro humano y animal. Los receptores H₃ se expresan sobre las neuronas histaminérgicas y, como heteroreceptores, sobre las neuronas involucradas en otros sistemas neurotransmisores, donde la activación del receptor H₃ da como resultado la inhibición presináptica de liberación de neurotransmisor. En el caso particular de las neuronas histaminérgicas, los receptores H₃ se han implicado en la regulación del tono hipotalámico de histamina, que a su vez se ha asociado con la modulación de los procesos del sueño, alimentación y cognitivos en el cerebro humano (véase, por ejemplo, Leurs *et al.*, *Nature Reviews, Drug Discovery*, 4, (2005), 107).

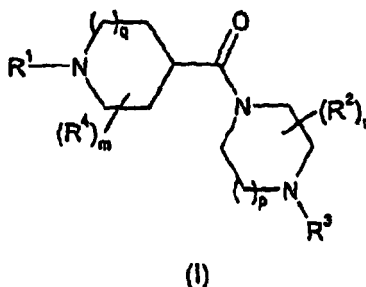
También se sabe y se ha sido descrito en la bibliografía que la histamina está involucrada en la regulación de procesos cognitivos y de la memoria en el cerebro humano (véase, por ejemplo, *Life Sciences*, 72, (2002), 409-414). Por consiguiente, la modulación indirecta de la función cerebral histaminérgica a través de los receptores H₃ centrales puede ser un medio para modular estos procesos. Se han descrito diferentes clases de ligandos del receptor H₃ y se ha sugerido su uso para enfermedades neurológicas y psiquiátricas (véanse, por ejemplo, los documentos US 20040224953, WO2004089373 y WO2004101546). Los antagonistas del receptor H₃ pueden ser útiles en el tratamiento de diversas condiciones neuropsiquiátricas, donde los déficits cognitivos son una parte integral de la enfermedad, específicamente ADHD, esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, Hancock, A.; Fox, G. in *Drug Therapy* (ed. Buccafusco, J.J.). (Birkhauser, Basel, 2003).

Los antagonistas del receptor H₃ de imidazol son bien conocidos en la técnica. Más recientemente, se han descrito antagonistas del receptor H₃ no imidazol en las Patentes de Estados Unidos 6.720.328 y 6.849.621 y en el documento 2004/0019099. Los documentos WO 2003/103669 y WO 2003/088967 (Solicitudes Publicadas de Estados Unidos 2004/0097483 y 2004/0048843) describen derivados de 1-(4-piperidinil)-bencimidazolona y de 1-(4-piperidinil)benzimidazol.

El documento US 5.869.479 describe composiciones para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica usando una combinación de al menos un antagonista del receptor H₁ de histamina y al menos un antagonista del receptor H₃ de histamina.

El documento WO 2004/101546 describe:

Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

R¹ representa arilo, heteroarilo, -aril-X-cicloalquilo C₃₋₇, -heteroaril-X-cicloalquilo C₃₋₇, -aril-X-arilo, -aril-X-heteroarilo, -aril-X-heterociclilo, -heteroaril-X-heteroarilo, -heteroaril-X-arilo o -heteroaril-X-heterociclilo;

donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R¹ pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno hidroxilo, ciano, nitro, oxo, haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-alquil C₁₋₆-halógeno, -CO-alquil C₁₋₈-ciano, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfanilo, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, aril C₁₋₆-oxi, arilsulfonamido, arilcarboxamido, aroilo o un grupo NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -C(R¹⁵=NOR¹⁶), -NR¹⁵SO₂R¹⁸ o -SO₂NR¹⁵R¹⁶, donde R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈ o juntos forman un anillo heterocíclico;

X representa un enlace, O, CO, SO₂, OCH₂ o CH₂O;

cada R² y R⁴ representa independientemente alquilo C₁₋₄;

R³ representa alquilo C₃₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆ o alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆; donde dichos grupos cicloalquilo C₃₋₆ de R³ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y que se seleccionan entre el grupo que consiste en grupos halógeno, alquilo C₁₋₄ o trifluorometilio;

m y n representan independientemente 0, 1 ó 2;

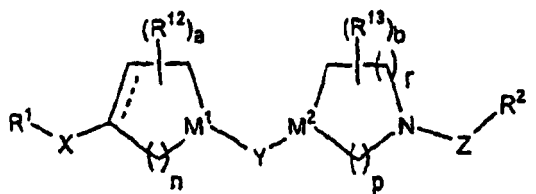
p y q representan independientemente 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El núcleo cíclico de estas moléculas contiene tres átomos de nitrógeno.

El documento WO 2004/000831 A1 describe:

Un compuesto representado por la fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde:

a es de 0 a 3;

b es de 0 a 3;

n es 1, 2 ó 3;

p es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3;

X es un enlace o alquileo C₁-C₆;

M¹ es CH o N;

M² es C(R³) o N;

con las condiciones de que cuando M² es N, p no sea 1; y que cuando r es 0, M² sea C(R³); y que la suma de p y r sea de 1 a 4;

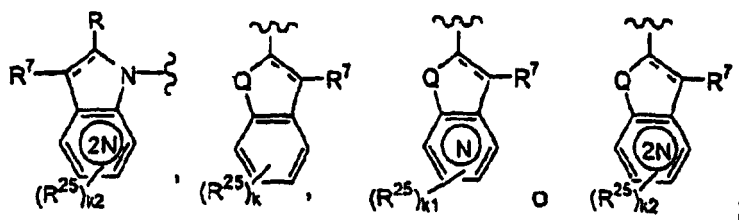
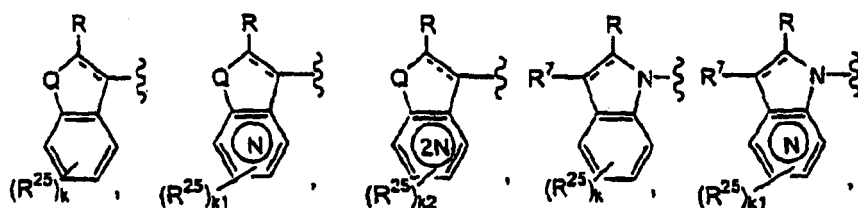
Y es -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH₂)_q-, -NR⁴C(=O)-, -C(=O)NR⁴-, -C(=O)CH₂-, -SO₁₋₂-, -C(=N-CN)-NH- o -NH-C(=N-CN)-;

con las condiciones de que cuando M¹ es N, Y no sea -NR⁴C(=O)- o -NH-C(=N-CN)-; y cuando M² es N, Y no sea -C(=O)NR⁴- o -C(=N-CN)-NH-;

q es de 1 a 5, con la condición de que cuando M¹ y M² son los dos N, q no sea 1;

Z es un enlace, alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, -C(=O)-, -CH(CN)- o -CH₂C(=O)NR⁴-;

R¹ es



Q es -N(R⁸)-, -S- o -O-;

k es 0, 1, 2, 3 ó 4;

k1 es 0, 1, 2 ó 3;

k2 es 0, 1 ó 2;

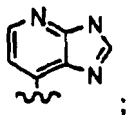
la línea de puntos representa un doble enlace opcional;

R y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, haloalquil (C₁-C₆)-, alcoxi C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-SO₀₋₂, R³²-arilalcoxi (C₁-C₆)-, R³²-aril-alquil (C₁-C₆)-, R³²-arilo, R³²-ariloxi, R³²-heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-oxi-, R³⁷-heterocicloalquilo, N(R³⁰)(R³¹)-alquil (C₁-C₆)-, -N(R³⁰)(R³¹)-, -NH-alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -NHC(O)NH(R²⁹); R²²-S(O)₀₋₂-, haloalquil (C₁-C₆)-S(O)₀₋₂-, N(R³⁰)(R³¹)-alquil (C₁-C₆)-S(O)₀₋₂-, benzoílo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, R³⁷-heterocicloalquil-N(R²⁹)-C(O)-, alquil (C₁-C₆)-N(R²⁹)-C(O), alquil (C₁-C₆)-N(alcoxi C₁-C₆)-C(O)-, -C(=NOR³⁶)R³⁶ y -NHC(O)R²⁹; y cuando el doble enlace opcional no está presente, R⁷ puede ser OH;

ES 2 337 727 T3

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₆)-alquil (C₂-C₆)-, R³²-arilalquil (C₁-C₆)-, R³²-arilo, R³²-heteroarilo, R³²-heteroarilalquil (C₁-C₆)-, cicloalquilo (C₃-C₅), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), R³⁷-heterocicloalquilo, R³⁷-heterocicloalquilalquilo (C₃-C₆), N(R³⁰)(R³¹)-alquil (C₂-C₆)-, R²²-S(O)₂-, haloalquil (C₁-C₆)-S(O)₂-, R²²-S(O)₀₋₁-alquil (C₂-C₆)-, haloalquil (C₁-C₆)-S(O)₀₋₁-alquil (C₂-C₆)-, alquil (C₁-C₆)-N(R²⁹)-SO₂- o R³²-heteroaril-SO₂;

R² es un anillo heteroailo de seis miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N o N-O, siendo carbonos los átomos restantes del anillo; un anillo heteroarilo de cinco miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, siendo carbonos los átomos restantes del anillo; R³²-quinolilo; R³²-arilo;



heterocicloalquilo; donde dicho anillo heteroarilo de seis miembros o dicho anillo heteroarilo de cinco miembros está opcionalmente sustituido con R⁶;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -OH o alcoxi (C₁-C₅);

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), R³³-arilo, R³³-arilalquilo (C₁-C₆) y R³²-heteroarilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)R²⁰, -C(O)₂R²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, R³³-arilalquilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-SO₂-;

R⁶ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CF₃, -NR⁴R⁵, -alquil (C₁-C₆)-NR⁴R⁵, fenilo, R³³-fenilo, NO₂, -CO₂R⁴, -CON(R⁴)₂, -NHC(O)N(R⁴)₂, R³²-heteroaril-SO₂-NH-, R³²-aril-alquil (C₁-C₆)-NH-, R³²-heteroaril-alquil (C₁-C₆)-NH-, R³²-heteroaril-NH-C(O)-NH-, R³⁷-heterocicloalquil-N(R²⁹)-C(O)- y R³⁷-heterocicloalquil-N(R²⁹)-C(O)-NH-;

R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o flúor, con la condición de que cuando R¹² es hidroxilo o flúor, entonces R¹² no se una a un carbono adyacente a un nitrógeno;

o R¹² forma un puente alquilenos de C₁ a C₂ desde un carbono del anillo a otro carbono del anillo;

R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o flúor, con la condición de que cuando R¹³ es hidroxilo o flúor, entonces R¹³ no se una a un carbono adyacente a un nitrógeno; o forma un puente alquilo de C₁ a C₂ de un carbono del anillo a otro carbono del anillo; o R¹³ es =O;

R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o arilo, donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, -OCF₃, hidroxilo o metoxi; o cuando están presentes dos grupos R²⁰, estos dos grupos R²⁰ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

R²² es alquilo C₁-C₆, R³⁴-arilo o heterocicloalquilo;

R²⁴ es H, alquilo C₁-C₆, -SO₂R²² o R³⁴-arilo;

R²⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, -CF₃, -OH, alcoxi C₁-C₆, alquil (C₁-C₆)-C(O)-, aril-C(O)-, N(R⁴)(R⁵)-C(O)-, N(R⁴)(R⁵)-S(O)₁₋₂, halo-alquil (C₁-C₆)- o halo-alcoxi (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-;

R²⁹ es H, alquilo C₁-C₆, R³⁵-arilo o R³⁵-arilalquil (C₁-C₆)-;

R³⁰ es H, alquil C₁-C₆-, R³⁵-arilo o R³⁵-arilalquil (C₁-C₆)-;

R³¹ es H, alquil C₁-C₆-, R³⁵-arilo, R³⁵-arilalquil (C₁-C₆)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-, R³⁵-aril-C(O)-, N(R⁴)(R⁵)-C(O)-, alquil (C₁-C₆)-S(O)₂- o R³⁵-aril-S(O)₂-;

o R³⁰ y R³¹ juntos son -(CH₂)₄₋₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N(R²⁹)-(CH₂)₂ y forman un anillo con el nitrógeno al que están unidos;

R³² es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, R³⁵-aril-O-, -SR²², -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -NR⁴R⁵, fenilo, R³³-fenilo, -NO₂, -CO₂R⁴, -CON(R⁴)₂, -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²⁰)₂, -N(R²⁴)S(O)₂R²², -CN, hidroxil-alquil (C₁-C₆)-, -OCH₂CH₂OR²² y R³⁵-

aril-alquil (C_1-C_6)-O-, donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos seleccionados independientemente;

R^{33} es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , halógeno, -CN, -NO₂, -OCHF₂ y -O-alquilo C_1-C_6 ;

R^{34} es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -OH y -OCH₃.

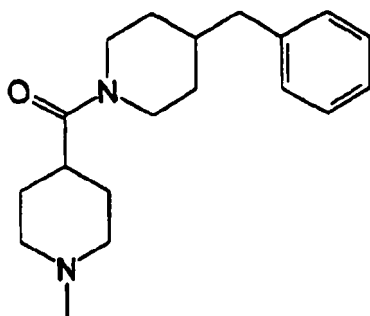
R^{35} es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, -CF₃, -N(R^{36})₂, -COOR²⁰ y -NO₂;

R^{36} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; y

R^{37} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 y alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo.

El grupo de unión -X- se define como un enlace o un grupo alquilenos de forma que no hay ningún heteroátomo incluido.

El documento WO 01/58891 A2 describe el siguiente compuesto

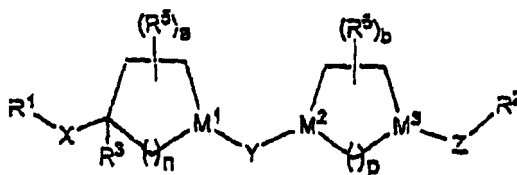


El documento US 2004/0198743 A1 describe un método para tratar o prevenir una afección alérgica de la piel o una afección alérgica ocular en un sujeto que comprende administrar uno o más antagonistas del receptor H₁ de histamina y uno o más antagonistas del receptor H₃ de histamina al sujeto.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona:

Un compuesto representado por la fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

a es 0, 1 ó 2;

b es 0, 1 ó 2;

n es 2;

P es 2;

M¹ es N;

ES 2 337 727 T3

M² es CH o CF;

M³ es N;

Y es -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH₂)_q-, -C(=NOR⁷)- o -SO₁₋₂-;

q es 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que cuando M¹ y M² son los dos N, q es 2, 3, 4 ó 5;

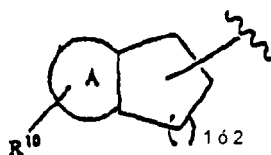
X es -N(R⁴)-, -N(R⁴)-CH(R¹⁹)-, -CH(R¹⁹)-N(R⁴)-, -CH(R¹⁹)CH(R¹⁹)N(R⁴)-, -(CH₂)₂-C(O)-N(R⁴)-, -O-(CH₂)₂-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-(CH₂)₃-C(O)-N(R⁴)-, -(CH₂)₁-N(R⁴)-C(O)-, -C(O)-N(R⁴)-CH₂-, -(CH₂)₁-N(R¹⁸)C(O)N(R¹⁹)-, -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁹)-(CH₂)₁-, -(CH₂)₁-OC(O)N(R¹⁹)-, -N(R¹⁹)C(O)O-, -O-, -OCH₂-, CH₂O-, -OC(O)-, -C(O)O-, OCH(R¹⁹)-, -CH(R¹⁹)O- o -S-;

r es 0, 1, 2 ó 3;

t es 0 ó 1;

Z es -CH₂;

R¹ es H, R¹⁰-alquilo, R¹⁰-cicloalquilo, R¹⁰-arilo, R¹⁰-monoheteroarilo, R¹⁰-heterocicloalquilo, o un grupo de la fórmula:



donde el anillo A es un anillo monoheteroarilo, teniendo dicho anillo monoheteroarilo o monoheteroarilo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico aromático que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R² es R¹⁶-arilo, R¹⁶-heteroarilo, R¹⁶-cicloalquilo o R¹⁶-heterocicloalquilo;

R³ es H, alquilo, R²¹-arilo, -R²²-cicloalquilo, R²²-heterocicloalquilo, R²¹-heteroarilo o -C(O)NH₂;

R⁴ es H, alquilo, haloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁶-heteroarilo, R¹⁸-arilalquilo, -C(O)R¹² o -SO₂R₁₃;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo alquilo, -OH, alcoxi, haloalquilo y -CN;

o dos sustituyentes R⁵ en el mismo átomo de carbono o dos sustituyentes R⁶ en el mismo átomo de carbono forman =O;

R⁷ es H, alquilo, haloalquilo, R¹⁰-arilo o R¹⁰-heteroarilo;

cada R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo;

R¹⁰ es 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, R^{10'}-cicloalquilo, -OH, alcoxi, R^{10'}-arilo, R^{10'}-arilalquilo, R^{10'}-heteroarilo, R^{10'}-heterocarilalquilo, R¹⁰-ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)₂, -NHC(O)R¹¹, -NHC(O)-alcoxialquil-, -NHC(O)-CH₂-NHC(O)CH₃, -NHSO₂R¹¹, -CH(=NOR¹⁹), -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂CF₃ y -CN;

cada R^{10'} es 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, cicloalquilo, -OH, alcoxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)₂, -NHC(O)R¹¹, -NHC(O)-alcoxialquil-, NHC(O)-CH₂-NHC(O)CH₃, -NHSO₂R¹¹, -CH(=NOR¹⁹), -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂CF₃ y -CN;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-heteroarilo, R¹⁸-arilalquilo, R¹⁸-cicloalquilo y R¹⁸-heterocicloalquilo;

R¹² es alquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-heteroarilo o R¹⁸-heterocicloalquilo;

R¹³ es alquilo, R¹⁸-arilo o alquilsulfonilalquilo;

R^{16} es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, R^{10} -cicloalquilo, -OH, alcoxi, hidroxialquilo, R^{10} -arilo, R^{10} -heteroarilo, R^{10} -heterocicloalquilo, R^{10} -ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -CO₂ R^{17} , -N(R^{17})₂, -alquilen-N(R^{17})₂, -CON(R^{17})₂, -NHC(O) R^{17} , -NHC(O)OR¹⁷, -NHSO₂ R^{17} , -SO₂N(R^{17})₂ y -CN;

cada R^{17} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -heteroarilo, R^{18} -cicloalquilo y R^{18} -heterocicloalquilo;

R^{18} es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, -NO₂, -CN y -alquilen-N(R^{17})₂;

cada R^{17} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo;

R^{21} es 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, -OH, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -CN, -C(O)N(R^{19})₂ y -N(R^{19})₂; y

R^{22} es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, -OH, alcoxi, haloalquilo, -NO₂ y -CN-.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias (por ejemplo, vías respiratorias superiores) inducidas por alergia (por ejemplo, prurito, estornudos, rinorrea, inflamación de la mucosa; véase, por ejemplo, McLeod, JPET, 305 (2003) 1037), congestión (por ejemplo, congestión nasal), hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper- e hipo-motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, síndrome metabólico, obesidad, trastornos del sueño (por ejemplo, hipersomnio, somnolencia y narcolepsia), hipo- e hiperactividad del sistema nervioso central (por ejemplo, agitación y depresión), trastornos de déficit de cognición (tales como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), Enfermedad de Alzheimer (AD) y esquizofrenia), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, carcinoma hepatocelular y/u otros trastornos del SNC (tales como migrañas).

“Paciente” significa un mamífero, típicamente un ser humano, aunque también se incluye el uso veterinario.

En particular, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de la congestión; síndrome metabólico, obesidad y trastornos de déficit de cognición.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y al menos un antagonista del receptor H₁ en combinaciones con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I para uso en un método para el tratamiento de: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y/o congestión que comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y al menos un antagonista del receptor H₁.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y al menos uno de otros compuestos útiles en el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, trastornos de déficit de cognición, NAFLD, esteatosis hepática, NASH, cirrosis o carcinoma hepatocelular en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

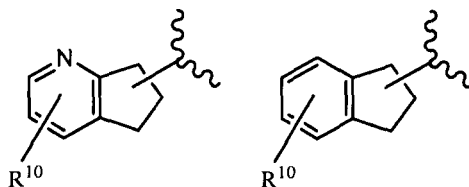
Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de déficit de cognición que comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y al menos uno de otros compuestos útiles en el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, trastornos de déficit de cognición, NAFLD, esteatosis hepática, NASH, cirrosis o carcinoma hepatocelular.

También se incluyen kits que comprenden un compuesto de fórmula I en una composición farmacéutica, y un antagonista del receptor H₁ separado en una composición farmacéutica en un solo envase, como son kits que comprenden un compuesto de fórmula I en una composición farmacéutica, y al menos un compuesto separado útiles en el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, trastornos de déficit de cognición, NAFLD, esteatosis hepática, NASH, cirrosis o carcinoma hepatocelular en una composición farmacéutica en un solo envase.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones preferidas de las variables en la estructura de fórmula I son las siguientes:

R¹ es preferiblemente R¹⁰-arilo o R¹⁰-heteroarilo. Más preferiblemente, R¹ es R¹⁰-fenilo o R¹⁰-heteroarilo donde el heteroarilo es un anillo de 6 miembros, especialmente R¹⁰-piridilo. R¹⁰ es preferiblemente 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo, halo, -CF₃, -CHF₂ y -CN. Otros grupos preferidos para R¹ incluyen:



donde



es el resto del compuesto de fórmula I y el anillo arilo o heteroarilo está unido a través de X.

M¹ es N. M² es CH o CF, más preferiblemente CF. M³ es N.

Cada una de las variables n y p es preferiblemente 2.

Cada una de las variables a y b es preferiblemente independientemente 0 o 1, más preferiblemente 0.

Y es preferiblemente -C(=O)-.

Z es -CH₂-

R² es preferiblemente R¹⁶-heteroarilo o R¹⁶-heterocicloalquilo, más preferiblemente un R¹⁶-heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un R¹⁶-heterocicloalquilo de 4, 5 ó 6 miembros. Son grupos R² más preferidos R¹⁶-piridilo, R¹⁶-pirimidilo, R¹⁶-piradazinilo, R¹⁶-tetrahidropirano, R¹⁶-azetidino, R¹⁶-oxazolilo y R¹⁶-tiazolilo. Cuando R² es R¹⁶-piridilo, R¹⁶-pirimidilo, R¹⁶-piradazinilo, R¹⁶-oxazolilo o R¹⁶-tiazolilo, R¹⁶ es preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, -CH₃, -NH₂ y -NHCH₃. Cuando R² es R¹⁶-tetrahidropirano o R¹⁶-azetidino, R¹⁶ es preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H y -CH₃. Se prefieren especialmente 2-amino piridilo, 2-amino oxazolilo, 2-amino tiazolilo, 1-metil-azetidino y tetrahidropirano, siendo aún más preferido 2-amino piridilo.

R³ es preferiblemente H, R²²-arilo, donde R²² es H o -C(O)NH₂, aún más preferiblemente H.

X es preferiblemente -NR⁴-, -NR⁴CH₂-, -O-, -OCH₂-, -NR⁴C(O)-, -C(O)NR⁴-, -S- o -SO₂-, más preferiblemente -O-, -NR⁴- o -S-. R⁴ es preferiblemente H, alquilo o -C(O)R¹², más preferiblemente H o alquilo. R¹² es preferiblemente alquilo o arilo, más preferiblemente alquilo o fenilo.

R⁵ y R⁶ se seleccionan preferiblemente independientemente entre H, alquilo, OH o flúor.

Son compuestos preferidos entre los que se ejemplifican a continuación los ejemplos 11, 15, 24, 26N, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 80, 81, 88, 195, 202, 219, 220, 225, 227, 230, 237, 256, 257, 259, 260, 265, 274, 280, 290, 294, 295, 298, 299, 300, 301, 308, 309 y 310.

Los compuestos más preferidos de esta invención se seleccionan entre los ejemplos 15, 26N, 33, 34, 35, 36, 80, 81, 219, 237, 257, 265, 274, 298, 299, 300 y 301.

Como se usan en este documento, los siguientes términos poseen los siguientes significados, a menos que indique otra cosa:

el lado izquierdo de todos los radicales divalentes está unido a la porción izquierda de la fórmula I y el lado derecho de todos los radicales divalentes está unido al lado derecho de la fórmula en base a dónde se encuentra la variable en la fórmula I; por ejemplo; cuando X es -CH₂-O-(CH₂)₃-C(O)-N(R⁴)-, R¹ está unido al lado izquierdo o "-CH₂-O" de la variable y el lado derecho o "N(R⁴)-" está unido al anillo del lado izquierdo junto con el sustituyente R³.

alquilo (incluyendo, por ejemplo, las porciones alquilo de arilalquilo y alcoxi) representa cadenas de carbono lineales y ramificadas y contiene de uno a seis átomos de carbono;

alquileo representa una cadena alquilo divalente lineal o ramificada, por ejemplo, etileno ($-\text{CH}_2-$) o propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

haloalquilo o haloalcoxi representa cadenas alquilo o alcoxi como se ha definido anteriormente donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$, CF_3CF_2- o $\text{CF}_3\text{O}-$;

arilo (incluyendo la porción arilo de arilalquilo) representa un grupo carbocíclico monocíclico o multicíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático (por ejemplo, arilo es un anillo fenilo o naftilo), estando todos los átomos de carbono del grupo carboxílico sustituibles disponibles destinados como posibles puntos de unión;

arilalquilo representa un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, donde dicho grupo alquilo es el punto de unión;

cicloalquilo representa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

halógeno (halo) representa flúor, cloro, bromo y yodo;

heteroarilo representa grupos cíclicos que tienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, interrumpiendo dicho heteroátomo una estructura de anillo carbocíclico y teniendo un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, conteniendo preferiblemente los grupos heterocíclicos aromáticos de 2 a 14 átomos de carbono. Los anillos no contienen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, furazanilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo (furilo), pirrolilo, pirazolilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo), N-óxido de piridilo (por ejemplo, N-óxido de 2-, 3- o 4-piridilo), triazinilo, pteridinilo, indolilo (benzopirrolilo), piridopirazinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, naftiridinilo; todos los átomos de carbono y nitrógeno sustituibles disponibles pueden estar sustituidos como se ha definido.

heterocicloalquilo representa un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono, donde dicho anillo carbocíclico está interrumpido con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2$ o $-\text{NR}^{40}$ donde R^{40} representa H, alquilo C_1 a C_6 , arilalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, fenilo y bencilo); los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 2- o 3-tetrahidrofuranilo, 2- o 3-tetrahidrotienilo, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, 2- o 3-piperizinilo, 2- o 4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3,5-tritiano, sulfuro de pentametileno, perhidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, óxido de trimetileno, azetidino, 1-azacicloheptanilo, 1,3-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-tioxanilo, y 1,3,5-hexahidrotiazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo.

Además, como se usa en este documento, “vías respiratorias superiores” normalmente significa el sistema respiratorio superior, es decir, la nariz, garganta y estructuras asociadas.

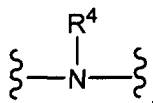
“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las enfermedades citadas anteriormente y que produce de este modo el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado.

Una línea trazada dentro de un anillo significa que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo.

El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o de variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente “robusto” para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Cuando aparece el término “-NR⁴-”, éste significa que el sustituyente R⁴ está unido a un átomo de nitrógeno en una cadena, es decir,



La reivindicación 1 no incluye compuestos conocidos por los expertos en la materia por ser inestables.

El término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haberse aislado a partir de un proceso sintético o de una fuente natural o de una combinación de los mismos. De este modo, el término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haberse obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o bien conocidos por el experto en la materia, con suficiente pureza para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en este documento o bien conocidas por el experto en la materia.

También debería apreciarse que se asume que cualquier carbono así como también heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en este documento posee el número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina “protegido”, esto significa que el grupo se encuentra en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto está sometido a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los expertos en la materia así como también mediante referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los solvatos de los compuestos de la invención también se incluyen en este documento.

“Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo unión de hidrógeno. En algunos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la estructura cristalina del sólido cristalino. “Solvato” incluye solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I en este documento incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término “sal(es)”, como se usa en este documento, se refiere a sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen dentro del término “sal(es)” como se usa en este documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la Fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web). Estas descripciones se incorporan en este documento como referencia.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con amino ácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil y dibutil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo) y otros.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos mediante esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción ácido carboxílico del agrupamiento éster se selecciona entre una cadena alquilo lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Además, los ésteres de fosfato pueden esterificarse, por ejemplo, con un alcohol C₁₋₂₀ o derivado reactivo del mismo, o mediante un 2,3-diacil (C₆₋₂₄) glicerol.

Uno o más compuestos de la invención también pueden existir como, u opcionalmente convertirse en, un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. De este modo, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo así como también a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, implica la disolución del compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura más elevada que la temperatura ambiente, y la refrigeración de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan por métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopía IR, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los compuestos de Fórmula I, y las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se incluyen en este documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como también de las sales, solvatos y ésteres de las profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre varios sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir aún en la ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención, así como también los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros, o con todos los demás estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse de modo equitativo a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula I, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula I, pretenden incluirse dentro de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden combinarse con un antagonista del receptor H₁ (es decir, los compuestos de esta invención pueden combinarse con un antagonista del receptor H₁ en una composición farmacéutica, o los compuestos de esta invención pueden combinarse con un antagonista del receptor H₁).

Numerosas sustancias químicas son conocidas por poseer actividad antagonista del receptor H₁ de histamina y por consiguiente pueden utilizarse en los métodos de esta invención. Los antagonistas del receptor H₁ representativos incluyen, sin limitación: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efetirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina. Otros compuestos pueden evaluarse fácilmente para determinar la actividad en los receptores H₁ mediante métodos conocidos, que incluyen el bloqueo específico de la respuesta contráctil a la histamina de fleón aislado de cobaya. Véase, por ejemplo, el documento WO98/06394 publicado el 19 de febrero de 1998.

Los expertos en la materia apreciarán que el antagonista del receptor H_1 se utiliza en su dosis terapéuticamente eficaz conocida, o el antagonista del receptor H_1 se utiliza en su dosificación normalmente prescrita.

Preferiblemente, dicho antagonista del receptor H_1 se selecciona entre: azatadina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, carebastina, descarboetoxi-loratadina, difenhidramina, ebastina, fexofenadina, loratadina o norastemizol. Más preferiblemente, dicho antagonista de H_1 se selecciona entre loratadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina o cetirizina.

Preferiblemente, en las combinaciones de antagonistas de H_3 y H_1 anteriores, se trata la congestión nasal.

La expresión “síndrome metabólico” se refiere a una combinación de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (CVD) identificada en el informe del National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III. Véase, por ejemplo, el análisis de Grundy *et al* en *Circulation*, 109 (2004), 433-438. Los componentes del síndrome metabólico son: 1) obesidad abdominal; 2) dislipidemia aterogénica; 3) presión sanguínea aumentada; 4) resistencia a la insulina; 5) estado proinflamatorio; y 6) estado protrombótico.

Los fármacos para perder peso incluyen supresores del apetito, mejoradores de la velocidad metabólica e inhibidores de la absorción de nutrientes. Los agentes supresores del apetito útiles para el tratamiento de la obesidad o síndrome metabólico incluyen agonistas inversos o antagonistas del receptor de cannabinoide 1 (CB_1) (por ejemplo, rimonabant); antagonistas del Neuropeptido Y (NPY1, NPY2, NPY4 y NPY5); antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 5 (mGluR5) (por ejemplo, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina y 3[(2-metil-1,4-tiazol-4-il)etinil]piridina); antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH1R y MCH2R); agonistas del receptor de melanocortina (por ejemplo, agonistas de Melanotan-II y Mc4r); inhibidores de recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina y fluoxetina); inhibidores del transporte de serotonina (5HT) (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertalina e imipramina); inhibidores del transporte de norepinefrina (NE) (por ejemplo, desipramina, talsupram y nomifensina); antagonistas de grelina; leptina o derivados de la misma; antagonistas opioides (por ejemplo, nalmefeno, 3-metoxinaltrexona, naloxona y nalterxona); antagonistas de orexina; agonistas del receptor de bombesina subtipo 3 (BRS3); agonistas de Colecistoquinina-A (CCK-A); factor neurotrófico ciliar (CNTF) o derivados del mismo (por ejemplo, butabindide y axokina); inhibidores de recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina); agonistas del péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1); topiramato; y compuesto fitofarm 57. Los mejoradores de la velocidad metabólica incluyen inhibidores de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC2); agonistas del receptor beta adrenérgico 3 (β_3); inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT1 y DGAT2); inhibidores de sintasa de ácidos grasos (FAS) (por ejemplo, Cerulenin); inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast); β agonistas de la hormona tiroidea; activadores de proteínas desacoplantes (UCP-1, 2 ó 3) (por ejemplo, ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico y ácido retinoico); acil-estrógenos (por ejemplo, oleoil-estrona); antagonistas glucocorticoides; inhibidores de hidroxil esteroide deshidrogenasa 11-beta tipo 1 (11β HSD-1); agonistas del receptor de melanocortina-3 (Mc3r); y compuestos de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1). Los inhibidores de la absorción de nutrientes incluyen inhibidores de lipasa (por ejemplo, orlistat, lipstatina, tetrahidrolipstatina, saponina del té y fosfato de dietilumbeliferilo); inhibidores de transporte de ácidos grasos; inhibidores de transporte de dicarboxilato; inhibidores del transporte de glucosa; e inhibidores del transporte de fosfato.

Los compuestos específicos para el uso en la combinación para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico incluyen rimonabant, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina, 3[(2-metil-1,4-tiazol-4-il)etinil]piridina, Melanotan-II, dexfenfluramina, fluoxetina, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertalina, imipramina, desipramina, talsupram, nomifensina, leptina, nalmefeno, 3-metoxinaltrexona, naloxona, nalterxona, butabindide, axokina, sibutramina, topiramato, compuesto fitofarm 57, Cerulenin, teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, cilomilast, ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico, ácido retinoico, oleoil-estrona, orlistat, lipstatina, tetrahidrolipstatina, saponina del té y fosfato de dietilumbeliferilo.

Los compuestos preferidos para el uso en la combinación para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico incluyen rimonabant, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, leptina, nalmefeno, axokina, sibutramina, topiramato, compuesto fitofarm 57, oleoil-estrona y orlistat.

También se prefieren combinaciones de uno o más compuestos de fórmula I y uno o más inhibidores de HMG-CoA reductasa y/o uno o más inhibidores de la absorción de colesterol, tales como uno o más inhibidores de la absorción de esteroles sustituido con azetidionas o sustituido con β -lactamas, y/u otros fármacos relacionados con el colesterol que disminuyen el LDL e incrementan el HDL para el tratamiento de síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, carcinoma hepatocelular u obesidad.

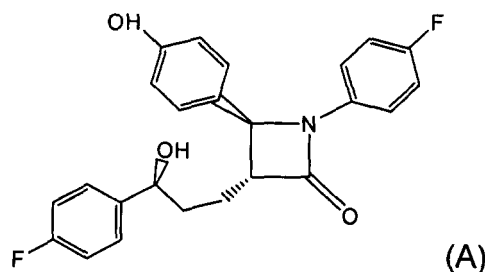
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa típicos incluyen estatinas tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, resuvastatina, cerivastatina, rivastatina y pitavastatina.

Como se usa en este documento, “inhibidor de la absorción de esteroles” significa un compuesto capaz de inhibir la absorción de uno o más esteroles, incluyendo, pero sin limitación, colesterol, fitoesteres (tales como sitosterol,

campesterol, estigmasterol y avenosterol), 5 α -estanoles (tales como colestanol, 5 α -campestanol, 5 α -sitostanol) y/o las mezclas de los mismos, cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz (que inhibe la absorción de 5 α -estanol y/o esterol) a un mamífero o a un ser humano.

Los ejemplos no limitantes de azetidinonas adecuadamente sustituidas y de métodos para elaborar las mismas incluyen los analizados en las Patentes de Estados Unidos N° RE 37.721, 5.306.817, 5.561.227, 5.618.707, 5.624.920, 5.631.365, 5.656.624, 5.627.176, 5.633.246, 5.661.145, 5.688.785, 5.688.787, 5.688.990, 5.698.548, 5.728.827, 5.739.321, 5.744.467, 5.756.470, 5.767.115, 5.846.966, 5.856.473, 5.886.171, 5.919.672, 6.093.812, 6.096.883, 6.133.001, 6.207.822, 6.627.757, 6.632.933, en las Publicaciones de Patentes de Estados Unidos N° 2003/0105028, 2004/0180860, 2004/0180861 y 2004/0198700, N-sulfonil-2-azetidinonas tales como las que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.983.597, 4-(2-oxoazetidin-4-il)fenoxi-alcanoatos de etilo tales como los que se describen en Ram *et al.*, Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12 (1990), p. 1134-7, y difenil azetidinonas y derivados descritos las Solicitudes Publicadas PCT N° WO 2002/0039774, 2002/0128252, 2002/0128253 y 2002/0137689, y en las Solicitudes Publicadas PCT N° WO 2002/066464, WO 04/000805, WO 04/005247, WO 04/000804, WO 04/000803, WO 04/014947, WO 04/087655, WO 05/009955, WO 05/023305, WO 05/021495, WO 05/021497, WO 05/044256, WO 05/042692, WO 05/033100, WO 05/030225, WO 05/047248, WO 05/046662, WO 05/061451, WO 05/061452, WO 05/062824, WO 05/02897, WO 05/000353.

Un ejemplo de un compuesto de azetidinona sustituida adecuado se representa por la Fórmula (A) (ezetimibe) a continuación:



o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula (A). El compuesto de Fórmula (A) puede estar en forma anhidra o hidratada. Un producto que contiene compuesto de ezetimibe está disponible en el mercado como formulación de ezetimibe ZETIA® de MSP Pharmaceuticals.

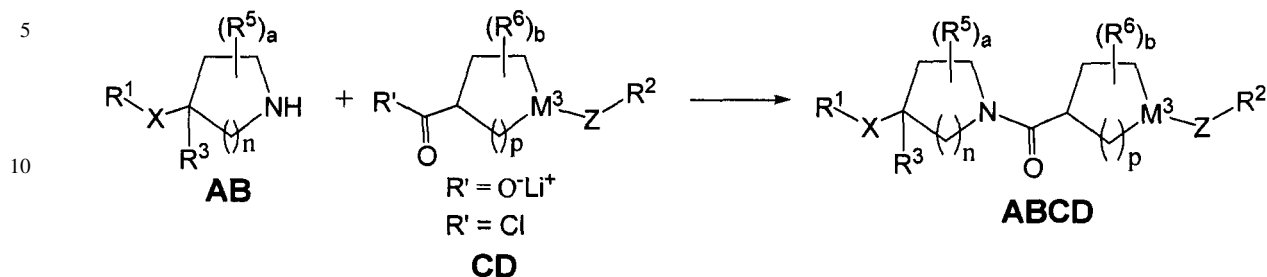
Son compuestos típicos para uso en combinación con un antagonista de H₃ de esta invención para el tratamiento de trastornos de déficit de cognición atomoxetina y dexametilfenidato para el tratamiento de ADHD, olanzapina, risperidona o aripiprazol para el tratamiento de esquizofrenia, y donepezil, heptilfisostigmina, tacrina, rivastigmina o galantamina para el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer.

Cuando una combinación de un antagonista de H₃ de esta invención se administra con un antagonista de H₁ o con otro compuesto útil para el tratamiento de la obesidad, del síndrome metabólico o de trastornos de déficit de cognición, el antagonista de H₃ y el otro compuesto pueden administrarse simultáneamente (al mismo tiempo, en una forma de dosificación unitaria o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente (primero uno y luego el otro durante un período de tiempo).

La preparación de compuestos de Fórmula I puede realizarse de muchas maneras conocidas por los expertos en la materia. Lo siguiente son procedimientos típicos para la preparación de diversos compuestos; también pueden aplicarse otros procedimientos y los procedimientos pueden modificarse para preparar otros compuestos dentro del alcance de la Fórmula I. Un experto en la materia reconocerá que una vía será óptima dependiendo de la elección de los sustituyentes del apéndice. Además, un experto en la materia reconocerá que en algunos casos debe controlarse el orden de las etapas para evitar incompatibilidades de grupos funcionales.

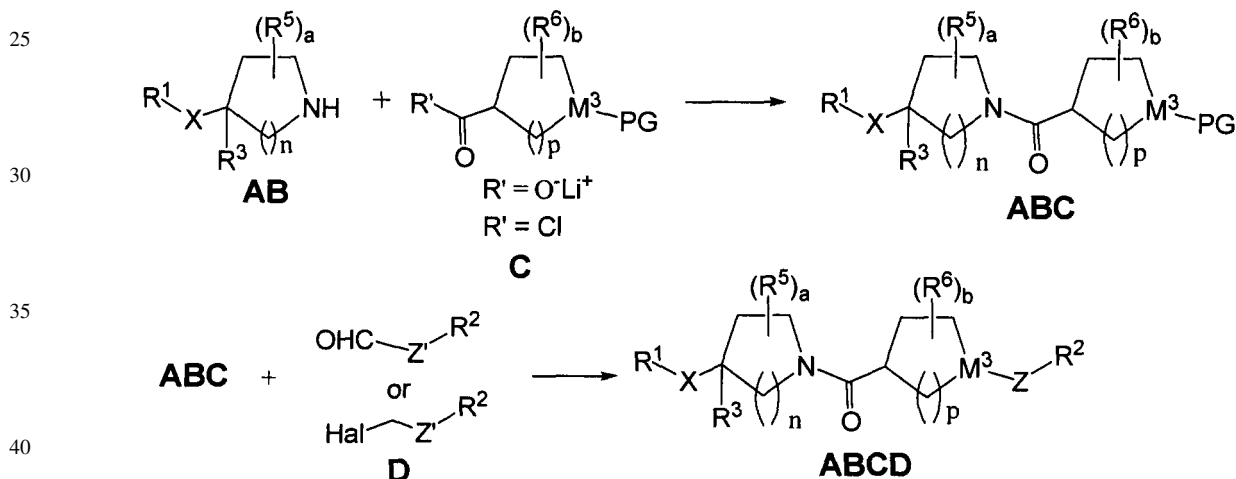
Los compuestos de esta invención pueden prepararse a través de uno de los cuatro enfoques generales descritos en los Esquemas 1 a 4. El Esquema 1 muestra una síntesis convergente en la que las porciones AB y CD de la molécula están unidas conjuntamente: AB + CD = ABCD.

Esquema 1



Como alternativa, el Esquema 2 muestra una síntesis lineal agrupando la porción ABC a través del acoplamiento de las partes AB y C y después la adición sobre el fragmento D: $AB + C = ABC$; $ABC + D = ABCD$.

Esquema 2



En particular, los ejemplos específicos de estos enfoques en las que M^1-Y constituye un fragmento amida incluyen acoplamiento de amida entre una amina secundaria, representativa del fragmento AB, y sal de litio de ácido carboxílico, representativa del fragmento CD o C, respectivamente. Como alternativa, una sal de litio de ácido carboxílico se convierte en el cloruro de ácido correspondiente y después se acopla con la amina. En el esquema, PG es un grupo protector. La conversión del intermediario ABC en un compuesto de fórmula I se realiza, por ejemplo, en el caso particular en el que M^3 representa N, a través de la desprotección de la amina secundaria, seguido de su reacción con un fragmento D electrófilo, que es aún más típicamente un aldehído (aminación reductiva) o un haluro (alquilación) (Esquema 2), pero también puede representarse por un epóxido u otro electrófilo. Dependiendo de la naturaleza de los grupos en R^1 , R^2 y R^3 , la última etapa de cada secuencia sintética implica la escisión de los grupos protectores presentes en la molécula para producir los compuestos finales.

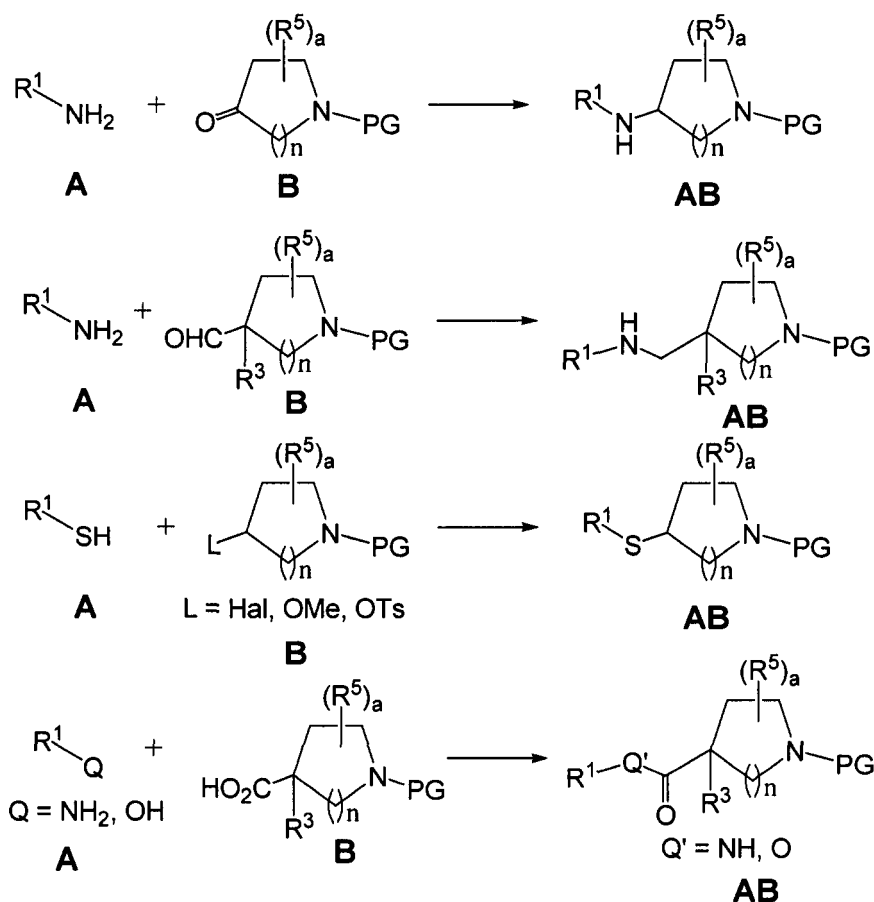
En los casos en los que M^1-Y-M^2 constituye una cetona (es decir, M^1 es CH, Y es $-C(O)-$ y M^2 es CH), la conexión entre los fragmentos B y C puede establecerse a través de la reacción de un nucleófilo de carbono basado en un anillo B apropiado (por ejemplo, reactivo de Grignard o un reactivo basado en metal de transición (Zn, Pd, Sn)), obtenido a partir del cicloalquil haluro de anillo B correspondiente, con un aldehído o amida de Weinreb basado en el anillo C, generado a partir de un ácido (véase el Esquema 2), o cualquier otro electrófilo adecuado, tal como, por ejemplo, un haluro de vinilo. Los expertos en la materia reconocerán que este enfoque puede requerir seguirse de procedimientos sintéticos bien conocidos para finalizar la elaboración de la funcionalidad de cetona, tal como la oxidación de un alcohol, o la ozonólisis de un alqueno.

Diversos ejemplos de fragmentos C y D, así como también los métodos empleados en la síntesis de la porción CD, las partes C y D por separado, y la adición de fragmentos C y después D sobre el fragmento AB inicial, se han descrito previamente con detalle (por ejemplo, documentos US 6.720.378 y US 2004/0097483). En el caso más simple, los electrófilos D son un aldehído o haluro de alquilo de un carbono unido a un grupo R^2 (Z' es un enlace). Los electrófilos

D de cadena más larga se sintetizan a través de la extensión de cadena de aldehídos D de partida de un carbono (descritos previamente o disponibles en el mercado) mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la materia. Los métodos incluyen, pero sin limitación, las reacciones de aldehídos de partida con reactivos de alquilmetal, reactivos de carbono-fósforo (conocidas como reacciones de Wittig y reacciones de Horner-Emmons) y reacciones con otros nucleófilos de carbono, seguido de la elaboración funcional apropiada, para obtener compuestos en los que Z' es un grupo alquenilo o alquilo de C₁ a C₅ apropiadamente sustituido. Como alternativa, en el caso particular en el que R² es un arilo o heteroarilo, el fragmento D correspondiente con el Z' elongado se prepara mediante el acoplamiento de un haluro de arilo con un reactivo de metal alquilo o alquenilo apropiado (por ejemplo, Li o MgHal), opcionalmente en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado (por ejemplo, Cu, Ni). Algunos ejemplos específicos de estas preparaciones se incluyen a continuación.

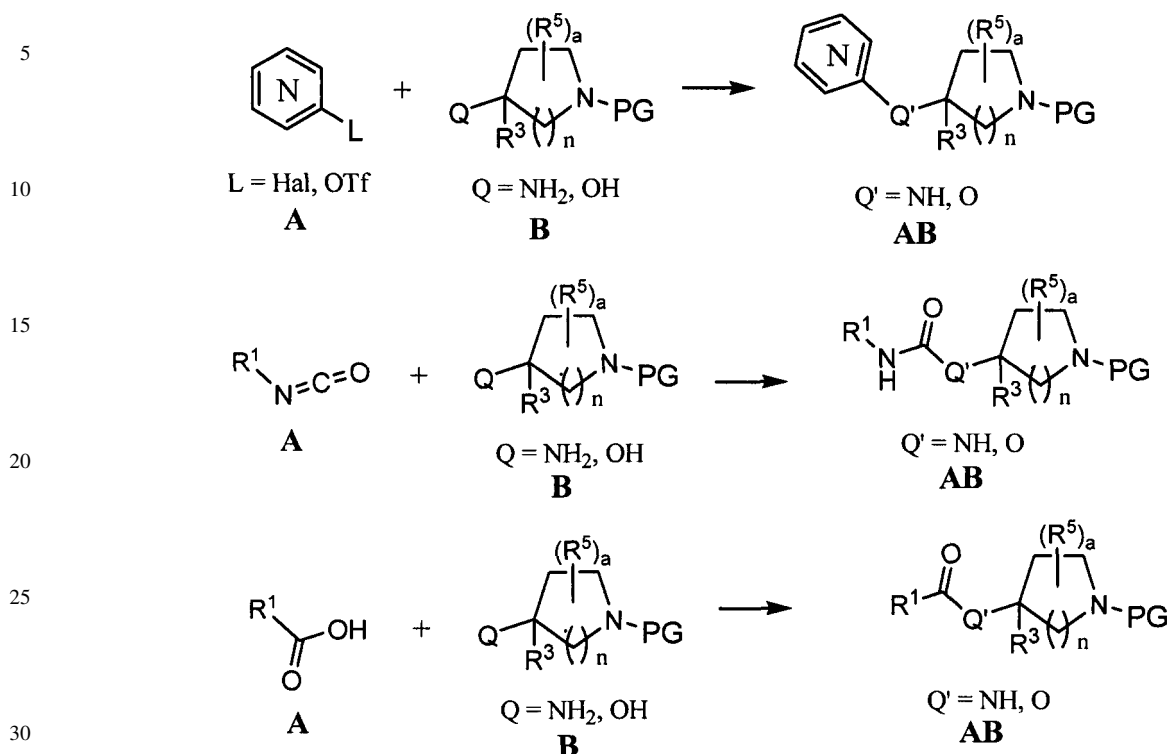
La unión de la porción AB de la molécula es lograda a través de una de las dos aproximaciones principales. En la primera aproximación, el fragmento A contiene un grupo funcional nucleófilo, el cual es hecho reaccionar con un grupo funcional electrófilo que es parte del fragmento B. Ejemplos de este enfoque incluyen, pero no se limitan a aquéllos ilustrados en el Esquema 3; en particular, las reacciones comprenden la aminación reductiva de un aldehído o de una cetona, la sustitución alifática nucleófila o un acoplamiento de amida o una esterificación.

Esquema 3



En un enfoque complementario, el fragmento A contiene una funcionalidad electrófila, que reacciona con un grupo funcional nucleófilo sobre el fragmento B. Los ejemplos de este enfoque incluyen, pero sin limitación, los que se ilustran en el Esquema 4, en particular la sustitución aromática nucleófila o el acoplamiento mediado por metal de transición (por ejemplo, Pd) con un nucleófilo de nitrógeno o de oxígeno (en el caso particular en el que R¹ es un heteroarilo), la adición nucleófila a un enlace N=C (por ejemplo, isocianato), la reacción con un haluro de sulfonilo, un acoplamiento de amida o una esterificación.

Esquema 4



En un enfoque alternativo, los compuestos se sintetizan primero mediante el agrupamiento de la parte BCD de la molécula, y después mediante la adición sobre el fragmento A. La conexión entre A y BCD se establece utilizando los métodos descritos anteriormente para el agrupamiento de la porción AB. Aún en otro enfoque, los compuestos se sintetizan primero mediante la preparación de la porción BC de la molécula, después mediante la adición sobre el fragmento A o D y después siguiendo los enfoques descritos anteriormente. Uno experto en la materia reconocerá que la mayoría de los fragmentos contendrán más de un grupo funcional y que la protección-desprotección selectiva puede ser una parte integral de las transformaciones mencionadas anteriormente. Los ejemplos de procedimientos concretos empleados en las síntesis de los compuestos correspondientes se describen a continuación.

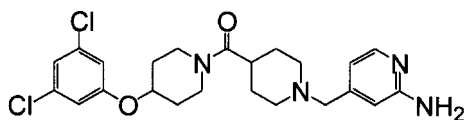
Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de los compuestos descritos están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, Estados Unidos) y Acros Organics Co. (Nueva Jersey, Estados Unidos) o se prepararon mediante métodos bibliográficos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por los métodos generales descritos anteriormente. Los compuestos ejemplificados específicamente se prepararon como se describe en los siguientes ejemplos, a partir de materiales de partida conocidos en la técnica, o se prepararon como se describe a continuación. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Sólo son para propósitos ilustrativos; el alcance de la invención no debe considerarse limitado de ninguna manera por los mismos.

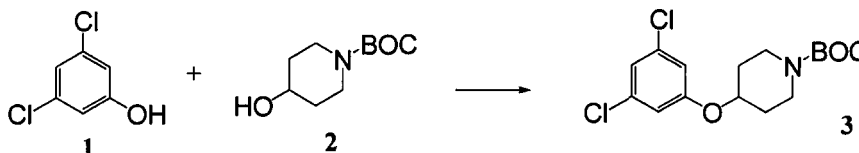
A menos que se indique otra cosa, en los siguientes Ejemplos, las siguientes abreviaturas poseen los significados indicados:

Me = metilo; Et = etilo; Bu = butilo; Pr = propilo; Ph = fenilo; t-BOC = terc-butoxicarbonilo; Ac = acetilo; DCC = diciclohexilcarbodiimida; DCE = dicloroetano; DCM = dicloro-metano; DEAD = dietil azodicarboxilato; DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hunig); DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc = N-(9-fluorenilmetoxi-carbonilo); HOBT = 1-hidroxibenzotriazol; NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico; TA = temperatura ambiente; TFA = ácido trifluoracético; THF = tetrahidrofurano; TEMPO = 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre; TLC = cromatografía de capa fina; TMSI = 1-(trimetilsilil)imidazol; HRMS = Espectrometría de Masas de Alta Resolución; LRMS = Espectrometría de Masas de Baja Resolución; nM = nanomolar; K_i = Constante de Disociación para complejo de sustrato/receptor; pA₂ = -logCE₅₀, como está definido por J. Hey, *Eur. J. Pharmacol.*, (1995), Vol. 294, 329-335; Ci/mmol = Curie/mmol (una medida de actividad específica)

Ejemplo 1

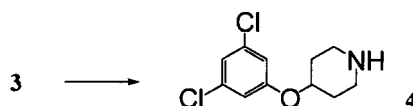


Etapa 1



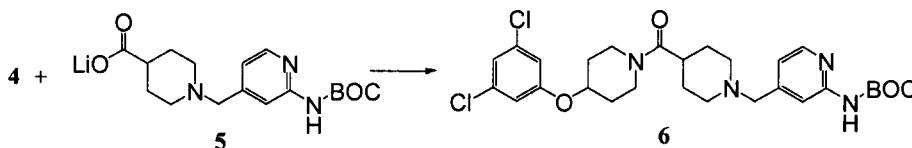
A una solución del 3,5-diclorofenol 1 (1,54 g, 9,46 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina 2 (2,00 g, 9,94 mmol) y trifenilfosfina (3,30 g, 12,43 mmol) en THF anhidro (75 ml) se le añadió gota a gota DEAD (1,96 ml, 12,43 mmol) a 0°C. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 36 h. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió Et₂O y un sólido de color blanco se extrajo de la solución de éter. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con EtOAc al 12,5% en hexanos) para dar 2,10 g (64%) del producto deseado 3 en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2



A una solución del producto 3 (2,10 g, 6,07 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 15,0 ml, 60,0 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 10 min y después se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se retiró mediante presión reducida seguido de la adición de CH₂Cl₂ y una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se obtuvieron 1,06 g del residuo en bruto 4 (71%) en forma de un aceite incoloro y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3



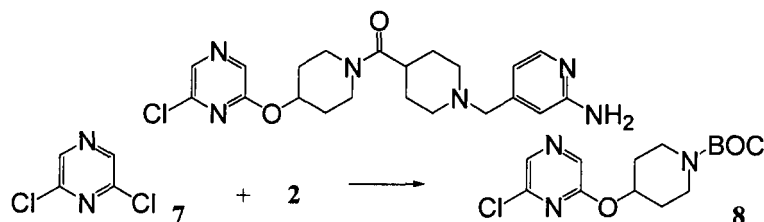
El compuesto 5 se preparó como se describe en el documento WO 2002/032893, etapas 1-5 del Ejemplo 1.

A una solución de la piperidina 4 (300 mg, 1,22 mmol) y la sal de litio 5 (416 mg, 1,22 mmol) en una solución de DMF (4,0 ml) y CH₂Cl₂ (4,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,42 ml, 1,53 mmol) y HOBT (207 mg, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 min seguido de la adición de EDCI (292 mg, 1,53 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 9 h. Se añadieron CH₂Cl₂ y una solución acuosa 1,0 M de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con EtOAc al 50% en hexanos y MeOH al 5% en CH₂Cl₂) para dar 385 mg (58%) del producto deseado 6 en forma un sólido de color blanco.

Etapa 4

A una solución del producto 6 (370 mg, 0,68 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió TFA (3,7 ml, 48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La solución de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y después se lavó con una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) para dar 205 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se convirtió en una sal mono-HCl. MS: (M+1) 463.

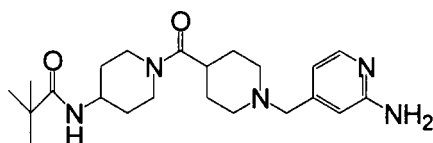
Ejemplo 2



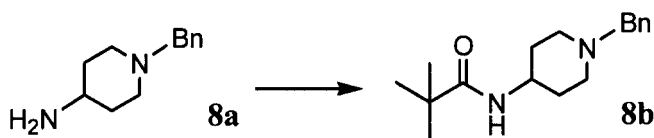
A una solución del producto 2 (900 mg, 4,47 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió NaH (108 mg, 4,47 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se añadió la 2,6-dicloropirazina 7 (555 mg, 3,73 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc; y después se lavó con una solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con EtOAc al 20% en hexanos) para dar 1,1 g (79%) del producto deseado 8 en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos similares a los de la Etapas 2-4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 431.

Ejemplo 3

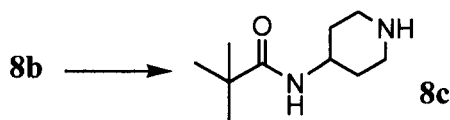


Etapa 1



A una solución de la amina 8a (10 g, 52,6 mmol) con Et_3N (22 ml, 15,8 mmol) en CH_2Cl_2 (175 ml) a 5°C se le añadió cloruro de pivaloilo (6,3 g, 52,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se filtró. El filtrado se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH y agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar 15 g del producto deseado 8b (100%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

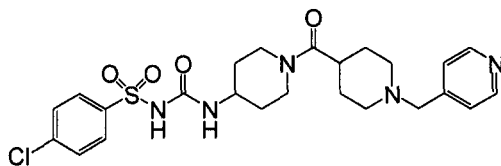


A una solución del producto 8b (14 g, 51 mmol) en MeOH (120 ml) en un matraz Parr de 500 ml se le añadió hidróxido de paladio (Pd al 20% en peso sobre carbono, húmedo). La mezcla de reacción se hidrogenó (344,74 kPa (50 psi)) a TA durante 4 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 9,2 g (98%) del producto deseado 8c en forma de un sólido de color blanquecino.

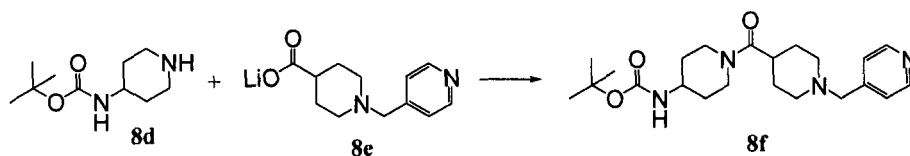
Etapas 3-4

El compuesto 8c se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 402.

Ejemplo 4

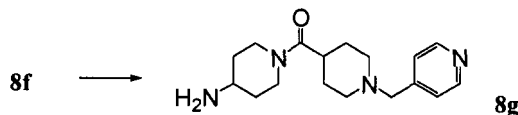


Etapa 1



A una solución de la Boc-(4-amino)-piperidina **8d** (5,0 g, 21,1 mmol) y el ácido **8e** (5,8 g, 26,4 mmol) (preparación que se describe en el documento US 6.720.328) en DMF (70 ml) se le añadieron HATU (10,4 g, 27,4 mmol) y DMAP (5,67 g, 46,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Después, se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con MeOH al 5% en CH₂Cl₂) para dar 2,6 g (rendimiento del 31%) del producto deseado **8f** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

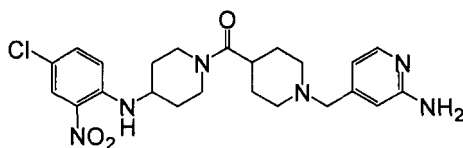


A una solución del producto **8f** (1,5 g, 3,7 mmol) en CH₂Cl₂ (7,0 ml) se le añadió TFA (2,9 ml, 37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y después se lavó con una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10% en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 2%) para dar 0,8 g (rendimiento del 73%) del producto deseado **8g** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

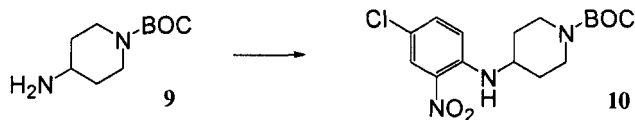
A una solución de la amina **8g** (0,1 g, 0,33 mmol) en THF se le añadió isocianato de 4-clorobencensulfonilo (0,1 ml, 0,66 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH para interrumpir la reacción y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10% en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 2%) para dar 0,085 g (rendimiento del 50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+1) 520.

Ejemplo 5



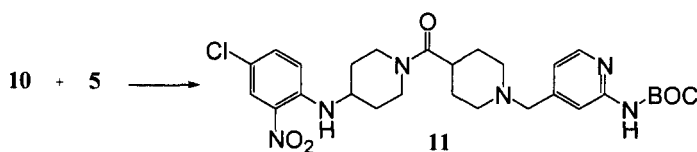
ES 2 337 727 T3

Etapa 1



Una mezcla del producto 9 (10 g, 50 mmol), 2,5-dicloronitrobenceno (13 g, 70 mmol) y K_2CO_3 (9,7 g, 70 mmol) en dimetilacetamida (15 ml) se calentó a 120°C durante 40 h. La mezcla se concentró a un tercio de su volumen, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La recrystalización (EtOH) proporcionó el producto 10 en forma de un sólido de color amarillo brillante (13,8 g, 78%).

Etapa 2

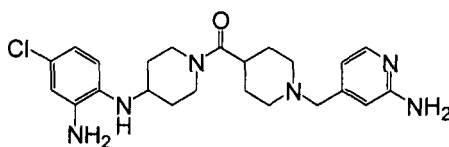


Una solución del producto 10 (10 g, 28 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se trató con HCl (4 M/dioxano, 70 ml). Después de agitar durante 5 h a 20°C, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo de color amarillo resultante se suspendió en DMF (150 ml) y se trató con el producto 5 (11,8 g, 34 mmol), EDCI (13,5 g, 70 mmol), HOBT (1,5 g, 11 mmol) y DIPEA (20 ml, 115 mmol). Después de agitar durante 2 días a 20°C, la reacción se concentró a la mitad de su volumen, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera y se concentró. La recrystalización (EtOH) proporcionó el producto 11 en forma de un sólido de color amarillo brillante (10,8 g, 67%).

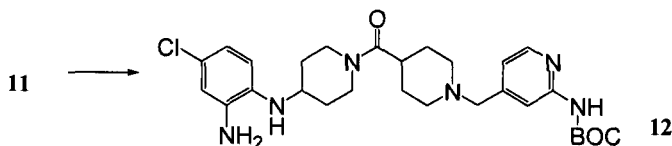
Etapa 3

Una solución del producto 11 (53 mg, 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se trató con TFA (2 ml), se agitó durante 2 h a 20°C y se concentró. La cromatografía (NH_3 al 2-8% 7 N-MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (37 mg, 84%). MS: (M+1) 473.

Ejemplo 6



Etapa 1

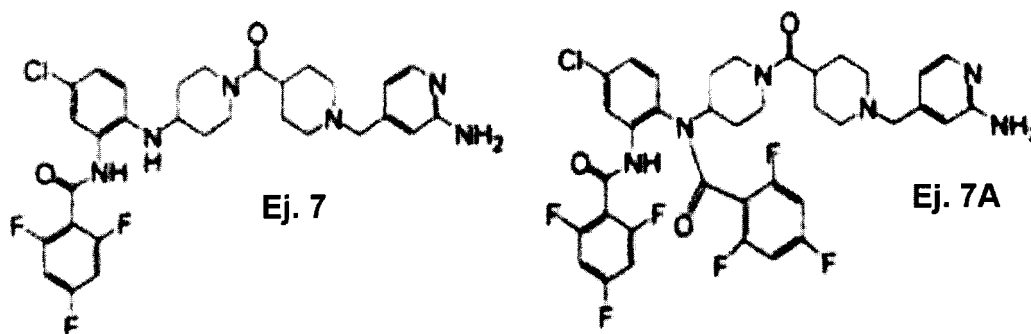


Una solución del producto 11 (5,1 g, 8,7 mmol) en EtOH (22 ml) y THF (44 ml) se trató con Níquel Raney (~2 g) y se hidrogenó a 241,32 kPa (35 psi) de H_2 durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. La cromatografía (NH_3 al 3-5% 7 N-MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó el producto 12 en forma de un sólido color melocotón (4,5 g, 95%).

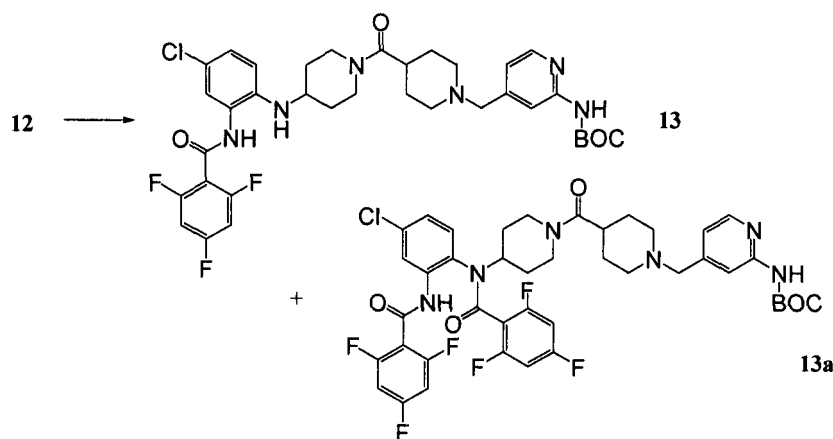
Etapa 2

El compuesto 12 se convirtió en el compuesto del título utilizando un procedimiento similar al de la Etapa 3 del Ejemplo 5. MS: (M+1) 443.

Ejemplos 7 y 7A



Etapa 1

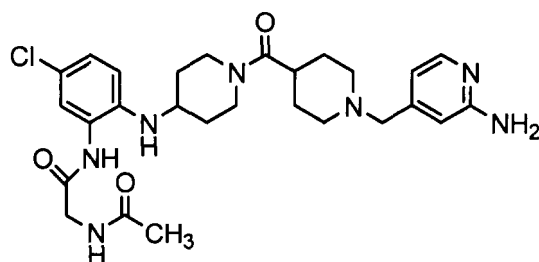


Una solución del producto 12 (0,40 g, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se trató con cloruro de 1,3,5-trifluorbenzoílo (0,17 g, 0,89 mmol) y Et_3N (0,15 ml, 1,11 mmol) y se agitó durante una noche a 20°C. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía (NH_3 al 3% 7 N-MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó el producto 13 (0,27 g, 51%) en forma de una espuma de color melocotón y el producto 13a (0,10 g, 16%) en forma de una película de color castaño.

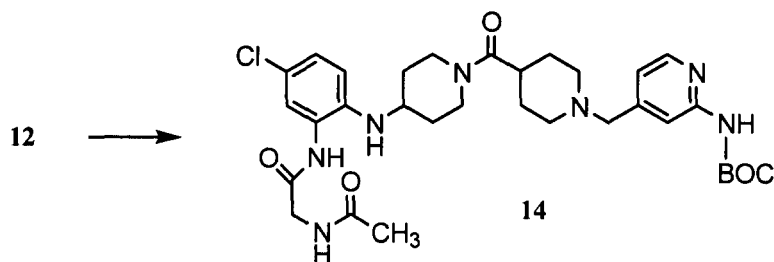
Etapa 2

El compuesto 13 se convirtió en el Ejemplo 7 y el compuesto 13a en el Ejemplo 7A usando un procedimiento similar al de la Etapa 3 del Ejemplo 5. Ej. 7: MS: (M+1) 601; Ej. 7A: MS: (M+1) 759.

Ejemplo 8



Etapa 1

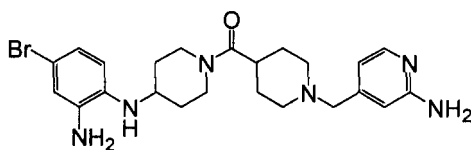


Una solución del producto 12 (0,40 g, 0,74 mmol) en DMF (8 ml) se trató con N-acetilglicina (0,13 g, 0,81 mmol), EDCI (0,20 g, 1,1 mmol), HOBT (0,10 g, 0,74 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 1,85 mmol) y se agitó durante 2 d a 20°C. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto 14 (0,45 g, 97%).

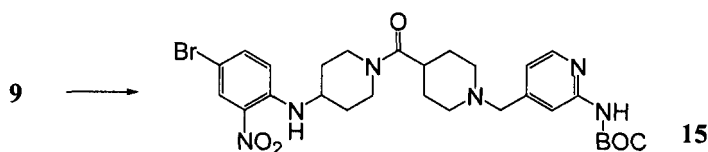
Etapa 2

El compuesto 14 se convirtió en el Ejemplo 9 utilizando un procedimiento similar al de la Etapa 3 del Ejemplo 5. MS: (M+1) 542.

Ejemplo 9



Etapas 1-2

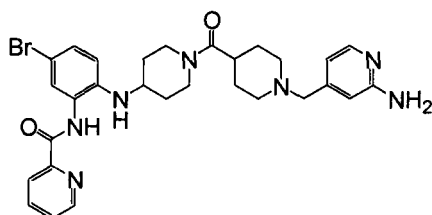


El compuesto 15 se preparó utilizando los procedimientos de las Etapas 1-2 del Ejemplo 5, sustituyendo 5-bromo-2-fluoronitrobenzo por 2,5-dicloronitrobenzo en la Etapa 1.

Etapa 3

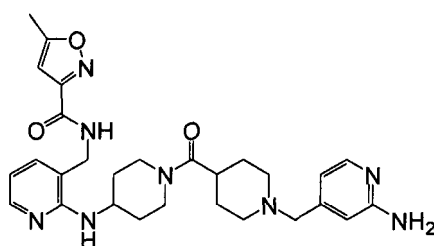
Una suspensión del producto 15 (6,2 g, 10 mmol) en EtOH (20 ml) se trató con SnCl₂ (9,5 g, 50 mmol), se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h y después se agitó durante una noche a 20°C. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía (NH₃ al 5% 1 N-MeOH/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (5,2 g, 52%) en forma de un sólido de color amarillo. MS: (M+1) 487.

Ejemplo 10



El Ejemplo 9 se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 8, Etapa 1. MS: (M+1) 594.

Ejemplo 11

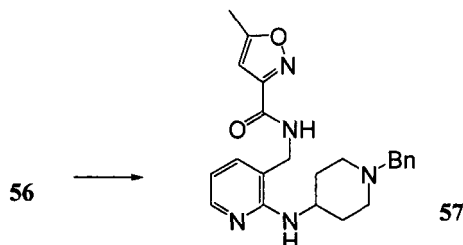


Etapa 1



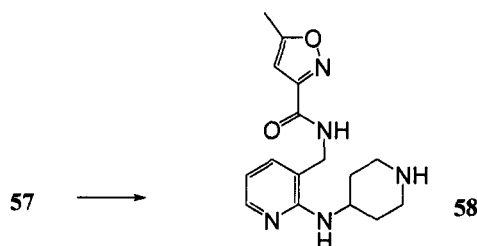
A una suspensión en agitación de LiAlH_4 (3,8 g; 0,10 mmol) en éter anhidro (600 ml) se le añadió en porciones el compuesto 55 (10 g; 0,034 mmol) durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a reflujo suavemente durante 24 h. Después de la refrigeración a TA, la mezcla de reacción en agitación se trató sucesivamente y gota a gota con agua (4 ml), NaOH acuoso al 20% (4 ml) seguido de agua (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y después se filtró. La torta de filtro se lavó minuciosamente con CH_2Cl_2 en ebullición (3 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo sólido se trató con carbón y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (CH_2Cl_2 -amoníaco metanólico 7 N; 95:5). La fracción deseada se trituró con éter isopropílico y se filtró para obtener el compuesto 56 en forma de un sólido (4,07 g; 46%).

Etapa 2



El compuesto 56 se convirtió en el 57 como se ha descrito para la conversión del compuesto 12 en el 13 en el Ejemplo 7.

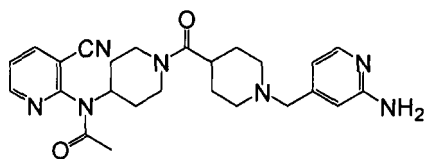
Etapa 3



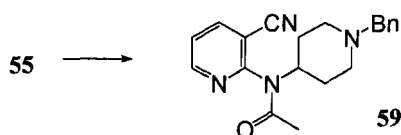
15 A una solución en agitación del compuesto 37 (800 mg; 1,97 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) mantenida a 0°C en un baño de agua enfriada con hielo se le añadió gota a gota cloroformato de 1-cloroetilo (600 mg; 4,2 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h antes de que se concentrara al vacío. El aceite viscoso residual se disolvió en MeOH (60 ml), se calentó a reflujo durante 1 h y después se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con éter y la filtración produjo la forma de sal diclorhidrato del compuesto 58 en forma de un sólido (850 mg). Este material era lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa.

20 Etapa 4: El compuesto 58 se convirtió en el compuesto del título utilizando procedimientos similares a los de las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 533.

Ejemplo 12



Etapa 1

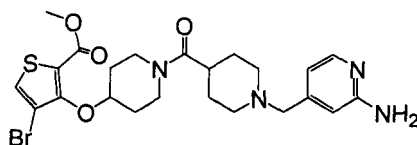


45 Una mezcla del compuesto 55 (5,84 g; 20 mmol) y anhídrido acético (80 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se trató con agua enfriada con hielo y se basificó con NH_4OH concentrado. La mezcla resultante, que contenía un precipitado gomoso, se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc-MeOH; 97:3), para obtener el compuesto 59 en forma de un jarabe (4,5 g; 67%).

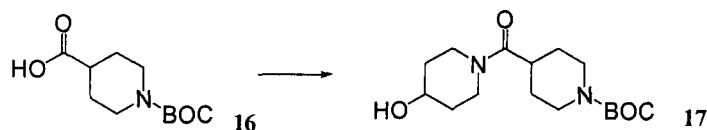
Etapas 2-3

55 El compuesto 59 se convirtió en el compuesto del título utilizando procedimientos similares a los que se han descrito en las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 11. MS: (M+1) 462.

Ejemplo 13

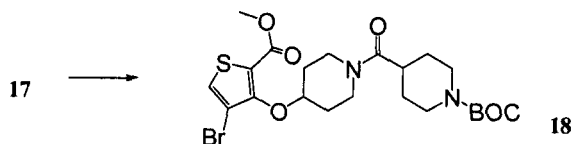


Etapa 1



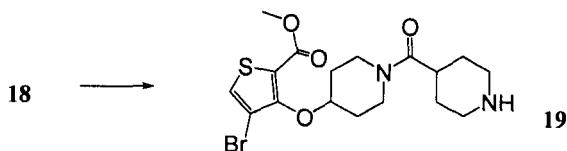
Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,9 ml, 21,78 mmol) a una solución en agitación de ácido 1-Boc-isonipécótico 16 (4,5 g, 19,63 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a TA. Se añadió una cantidad catalítica de DMF (40 μl). La mezcla resultante se agitó durante 1 h 15 min. A la mezcla se le añadió lentamente Et_3N (6,8 ml, 48,79 mmol) seguido de 4-hidroxipiperidina (2,68 g, 26,50 mmol). La reacción se continuó durante 2,5 d. La mezcla se lavó con H_2O (50 ml), una solución de HCl ac. 1,0 M (50 ml), H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar 4,62 g (75%) de la amida 17 en forma de un sólido casi incoloro.

Etapa 2



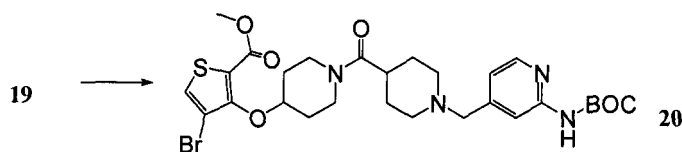
Se disolvió el producto 17 (1,0 g, 3,2 mmol) en THF (10 ml). Se añadieron trifenilfosfina (0,996 g, 3,80 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,75 ml, 3,81 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se continuó durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo oleoso de color parduzco oscuro se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice de 2,54 cm (1 pulgada), aclarando con CH_2Cl_2 . El filtrado se descartó, se enjuagó una vez más con CH_2Cl_2 -MeOH (100:1, 50:1, v/v) y el filtrado se concentró al vacío para producir 1,56 g del producto en bruto unido a éter 18 en forma de un sólido oleoso de color amarillo claro.

Etapa 3



Se disolvió el producto 18 (1,56 g) en CH_2Cl_2 (30 ml) y se trató con TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche y se concentró al vacío para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa sat. y salmuera. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un aceite. Esta mezcla de producto en bruto se trató con una solución acuosa 1,0 M de HCl, se lavó con CH_2Cl_2 , se basificó a pH 12 utilizando una solución acuosa 1,0 M de NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente a presión reducida produjo 0,53 g (al 41% en las dos etapas) del producto libre de piperidina 19 en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4



Se disolvió el producto 19 (0,52 g, 1,21 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). A la mezcla se le añadieron *N*-Boc-2-aminopiridin-4-carbaldehído (0,43 g, 1,92 mmol), preparado como se describe en el documento WO2002032893, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,385 g, 1,82 mmol) y dos gotas de AcOH. La reacción se continuó durante una noche y después se interrumpió mediante la adición de H_2O . La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron

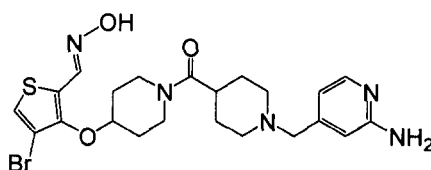
ES 2 337 727 T3

con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH = 25:1, v/v) para proporcionar 0,61 g (71%) del producto deseado 20 en forma de un sólido incoloro.

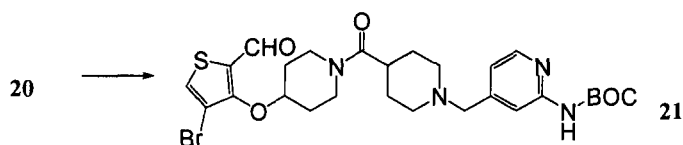
Etapa 5

Se disolvió el producto 20 (62 mg, 0,097 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y se agitó con TFA (0,5 ml) durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo oleoso se disolvió en CH_2Cl_2 (60 ml), se lavó con NaHCO_3 sat. y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó un material oleoso que se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH = 25:1, v/v) para proporcionar 35 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido casi incoloro. MS: (M+1) 537.

Ejemplo 14



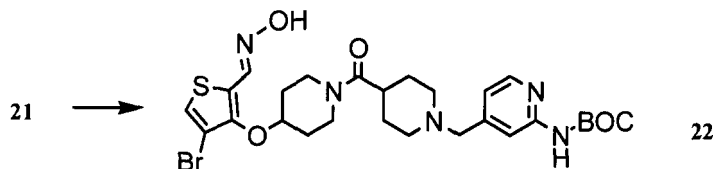
Etapa 1



El éster de tiofeno 20 (305 mg, 0,48 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y Et_2O (10 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución 1,0 M de LiAlH_4 en éter (0,95 ml, 0,95 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0°C y 10 min a TA. A la mezcla se le añadieron de forma alterna un pequeño volumen de H_2O y una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La mezcla se diluyó con EtOAc, se agitó durante 1 h más y se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 2,54 cm (1 pulgada), aclarando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite (200 mg).

El aceite anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió óxido de N-metilmorfolino (NMO) (96 mg, 0,82 mmol) seguido de una cantidad catalítica de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) (12 mg, 0,034 mmol). Después de 2 h, la mezcla se inactivó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 10% y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se filtraron a través de un lecho de Celite de 2,54 cm (1 pulgada). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, que se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH = 30:1 v/v) para producir 70 mg del aldehído deseado 21 en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

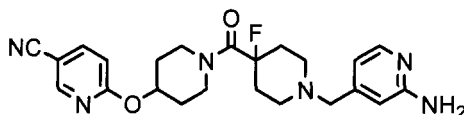


El aldehído 21 (70 mg, 0,115 mmol) se disolvió en CH_3CN (2 ml). Se añadieron NaI (18 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de hidroxiamina (11 mg, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se continuó durante una noche. Se añadieron agua y una solución ac. al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y la mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron mediante Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto 22, un aceite incoloro (66 mg).

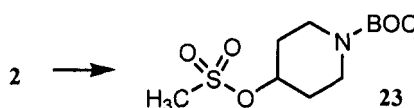
Etapa 3

El compuesto 22 se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 13, etapa 5. MS: (M+1) 522.

Ejemplo 15

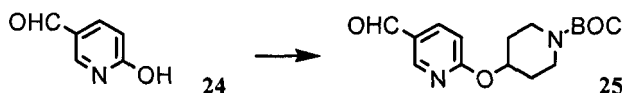


Etapa 1



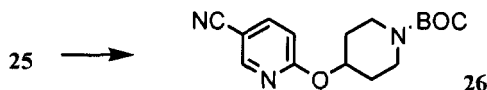
A una solución a 0°C del alcohol 2 (1,05 g, 5,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron Et₃N (1,25 ml, 9,0 mmol) y CH₃SO₂Cl (542 µl, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 24 h. La mezcla se sometió a tratamiento acuoso-extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetona al 2-5%/CH₂Cl₂) para producir 1,45 g de 23 en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2



A la solución de hidroxipiridina 24 (0,29 g, 2,36 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron el mesilato 23 (0,92 g, 3,30 mmol) y K₂CO₃ (0,71 g, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 75°C momento en el que se añadió más cantidad del mesilato 23 (0,18 g, 0,65 mmol) y la agitación a 75°C se continuó durante 8 h más. Se retiró DMF al vacío y el residuo se sometió a tratamiento acuoso-extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetona al 1-2%/CH₂Cl₂) para producir 0,26 g del producto 25 en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

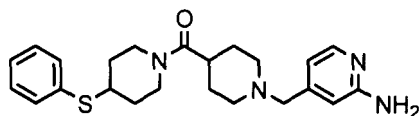


A la solución del aldehído 25 (0,26 g, 0,85 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,21 g, 3,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 60°C. En este momento, se añadió anhídrido acético (566 µl, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h a 80°C. Después, la piridina se retiró al vacío, el residuo se sometió a tratamiento acuoso-extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 0,26 g del producto 26 en bruto en forma de un sólido de color amarillo.

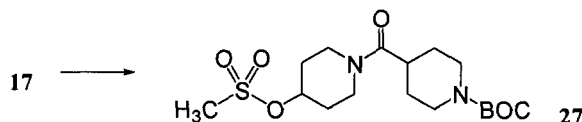
Etapa 4

El compuesto 26 se convirtió en el compuesto el título utilizando los mismos procedimientos que en las Etapas 4 y 5 seguido de la Etapa 4 del Ejemplo 298. MS: (M+1) 439.

Ejemplo 16

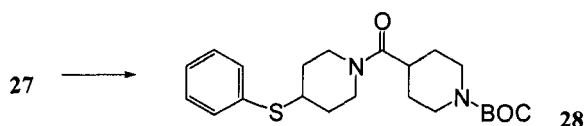


Etapa 1



El compuesto 17 se convirtió en el 27 utilizando el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 15.

Etapa 2

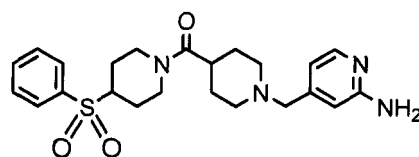


A una solución del mesilato 27 (100 mg, 0,256 mmol) en MeCN seco se le añadieron K_2CO_3 (1,0 g) y PhSH (0,5 ml) secos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y se concentró al vacío. El análisis por TLC preparativa (EtOAc:Hexanos/1:1) dio el tioéter 28 (60 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

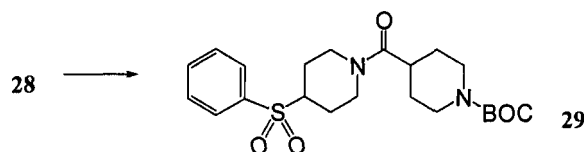
Etapa 3

El compuesto 28 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 3 a 5 del Ejemplo 13. MS: (M+1) 411.

Ejemplo 17



Etapa 1



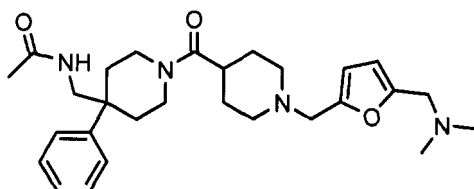
A una solución del tioéter 28 (60 mg, 0,148 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió mCPBA (127 mg, 0,743 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó y se concentró al vacío para producir la sulfona 29 (40 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

ES 2 337 727 T3

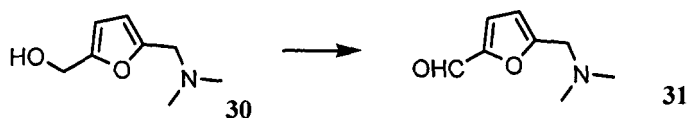
Etapla 2

El compuesto 29 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 3 a 5 del Ejemplo 13. MS: (M+1) 443.

Ejemplo 18

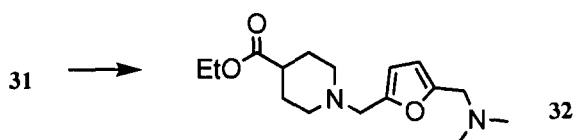


Etapla 1



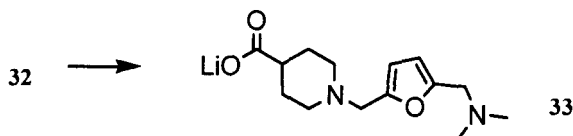
El compuesto 30 (5,4 g; 28,2 mmol) se disolvió en agua (20 ml) cubierta por CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se hizo básica con NaOH acuoso 0,5 N (60 ml) que se añadió en porciones. Se añadió NaCl sólido (10 g) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (6 x 50 ml). Después del secado con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró del extracto combinado produciendo 4,55 gramos de un aceite transparente incoloro. Este aceite, se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml) y se agitó a TA con MnO_2 (10 g) durante dos días. Después de comprobar la mezcla de reacción, se añadieron 5 g, 3 g y 5 g más de reactivo en intervalos de 24 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó varias veces con CH_2Cl_2 . La retirada del disolvente utilizando presión reducida produjo 2,81 g del producto 31 en forma de un aceite de color amarillento (65%).

Etapla 2



Se agitaron isonipecotato de etilo (3,62 g; 23 mmol) y el producto 31 (1,73 g, 17,8 mmol) a TA en 15 ml de CH_2Cl_2 durante 90 min. Después, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,24 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de N_2 durante 20 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, después con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Después de la retirada del disolvente utilizando presión reducida, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando gel de sílice como fase sólida y EtOAc:Hexanos:MeOH(NH_3) (60:35:5) como eluyente. Rendimiento: 4,53 g (67%) del producto 32.

Etapla 3



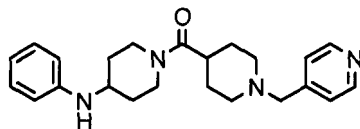
El producto 32 (3,84 g; 13,04 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,1 g; 26,1 mmol) se agitaron a TA durante 24 h en agua (20 ml) y MeOH (20 ml). Después de la filtración de los sólidos, los disolventes se retiraron utilizando presión reducida a una temperatura de baño de 55°C. Se usó directamente el producto en bruto 33 (3,80 g).

ES 2 337 727 T3

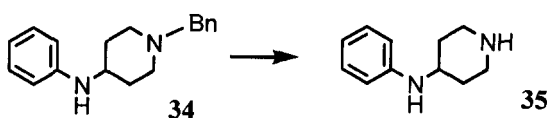
Etapas 4

El compuesto 33 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 5. MS: (M+1) 481.

Ejemplo 19



Etapas 1

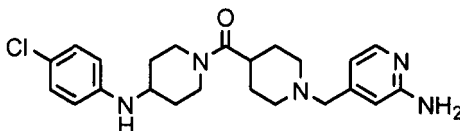


El compuesto 34 (10 g; 37,54 mmol) se disolvió en MeOH (100 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (7,48 g; 39,4 mmol). Después de la retirada del disolvente usando presión reducida, la sal resultante se disolvió en EtOH absoluto (100 ml), se añadió Pd/C (4,0 g de 10%) y la mezcla se hidrogenó a TA durante 20 h. Se añadió más cantidad de catalizador (2,2 g) y la mezcla se hidrogenó durante 6 h más. Después, el catalizador se retiró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOH absoluto. La retirada del disolvente utilizando presión reducida dio 13,34 g de sal pTSA del producto 35.

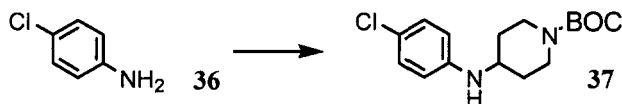
Etapas 2

El compuesto 35 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 379.

Ejemplo 20



Etapas 1

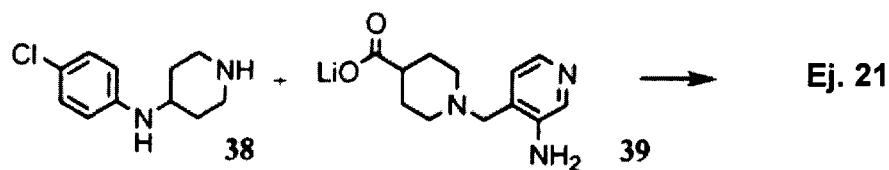


El compuesto 36 (1,91 g; 15 mmol) se añadió a TA a t-butil 4-oxo-1-piperidina (2,0 g, 10 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ seco (20 ml). Después de 4 h, se añadió en una porción NaBH(OAc)₃ (4,2 g, 19,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 19 h, después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se agitó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) utilizando EtOAc al 10%/Hexanos en forma de eluyente para producir 1,16 g del producto 37.

Etapas 2

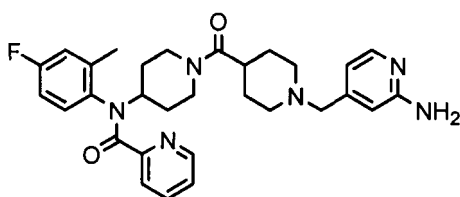
El compuesto 37 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 2-4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 428.

Ejemplo 21

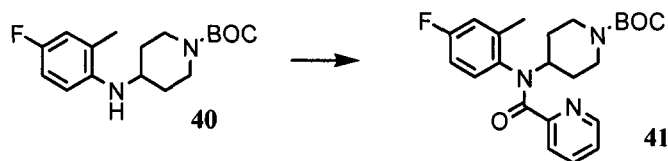


El compuesto 38 se preparó como se ha descrito en el Ej. 20. La preparación del compuesto 39 se describe en el documento US 6.720.328. La preparación del compuesto del título a partir del producto 38 y 39 se realizó como se ha descrito en el Ej. 1, Etapas 3 y 4. MS: (M+1) 428.

Ejemplo 22



Etapas 1



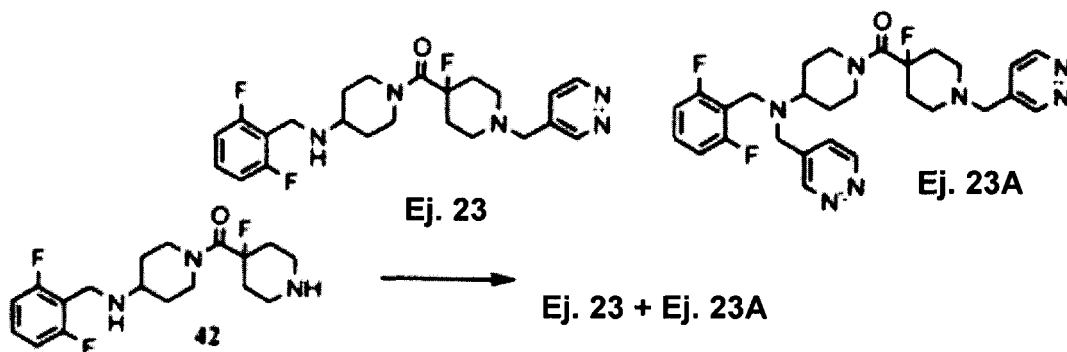
El compuesto 40 se preparó como se ha descrito para el compuesto 37 en el Ejemplo 20.

La conversión de 40 en 41 se realizó con cloruro de ácido 2-picolínico y DIPEA utilizando un procedimiento conocido en la técnica.

Etapas 2

El compuesto 41 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos de la Etapas 2 a 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 531.

Ejemplos 23 y 23A

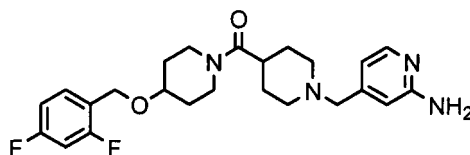


ES 2 337 727 T3

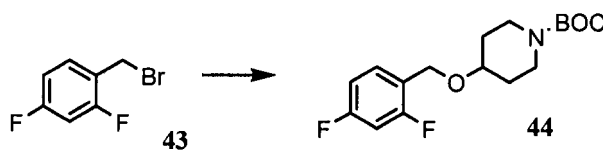
El compuesto 42 se preparó utilizando el procedimiento que se ha descrito para la preparación del compuesto 37 seguido de la desprotección de BOC como se ha descrito en la conversión de 3 en 4 en el Ejemplo 1, seguido del acoplamiento mediado por EDC con ácido N-BOC- α -fluorisonipecótico, seguido de desprotección con BOC.

El compuesto 42 (0,41 g; 1,22 mmol) y piridazin-4-carbaldehído (0,2 g; 1,82 mmol) (preparado como se describe en el documento US 6.720.328) se agitaron a TA en CH_2Cl_2 seco (14 ml) que contenía tamices moleculares activados (5,0 g). Después de 4 h, se añadió en una porción $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,27 g; 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h. Después de la dilución con 30 ml de CH_2Cl_2 , la mezcla se filtró y el filtrado se agitó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 ; los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando en primer lugar CH_2Cl_2 al 100%, después $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ al 2,5%/ CH_2Cl_2 y $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ al 5%/ CH_2Cl_2 como eluyente. Los componentes de la mezcla se separaron por TLC preparativa sobre gel de sílice utilizando $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ al 5%/ CH_2Cl_2 como fase móvil. Esto dio 0,17 g del Ejemplo 23 y 0,054 g del Ejemplo 23A. 23: MS: (M+1) 430; 23A: MS: (M+1) 522.

Ejemplo 24



Etapla 1

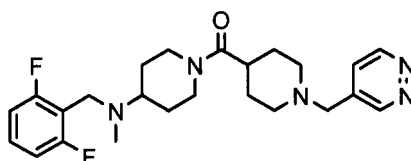


Se lavó NaH (dispersión en aceite al 60%) (0,84 g; 21 mmol) con hexanos (2 x) y después se cubrió con THF seco (25 ml). Se añadió en una porción 1-Boc-4-hidroxi piperidina, se agitó durante cinco min y después se añadió gota a gota el producto 43 (4,8 g, 23,19 mmol). Después de la agitación durante 3 h, la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua (5,0 ml). La solución transparente se diluyó con EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 10%/Hexanos como fase móvil para producir 4,79 g (73%) del producto 44 en forma de un aceite incoloro.

Etapla 2

El compuesto 44 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 2 a 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 445.

Ejemplo 25



Etapa 1



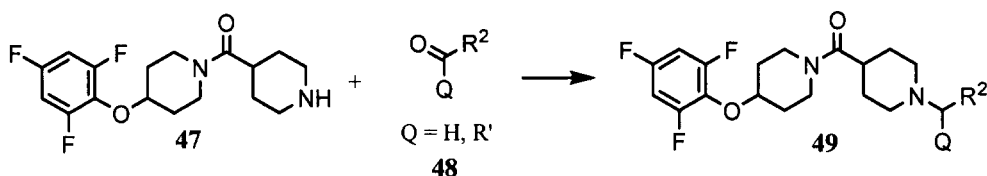
Se trataron el compuesto 45 (3,56 g, 10,91 mmol) y K_2CO_3 anhidro (4,52 g, 32,73 mmol) a TA en DMF seca (15 ml) con CH_3I (0,88 ml, 14,18 mmol). Después de 4 días, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando $MeOH(NH_3)$ al 5%/ CH_2Cl_2 como eluyente dio 2,2 g de producto 46.

Etapa 2

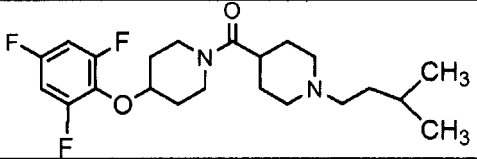
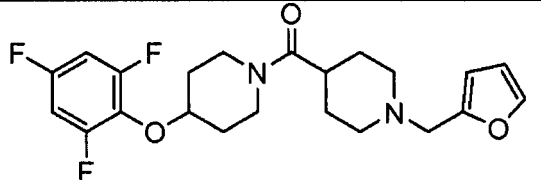
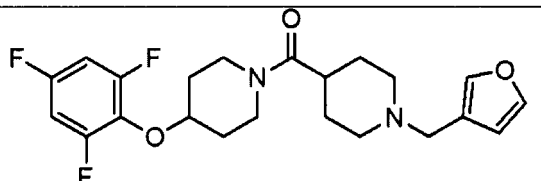
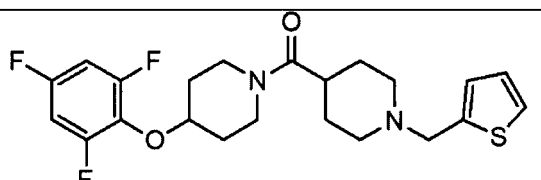
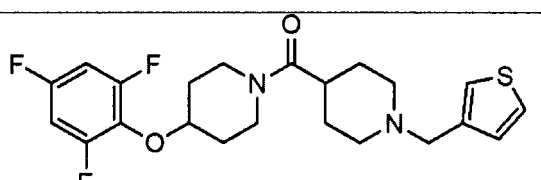
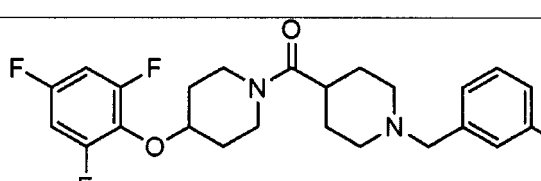
El compuesto 46 se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos que se han descrito en las Etapas 2 a 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 444.

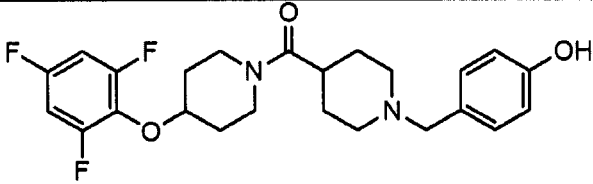
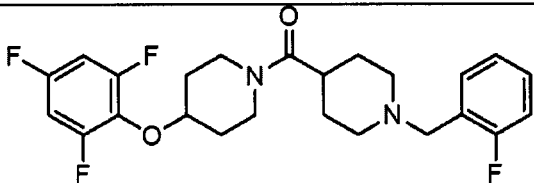
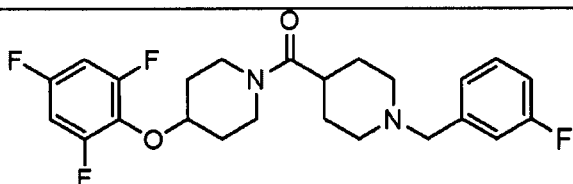
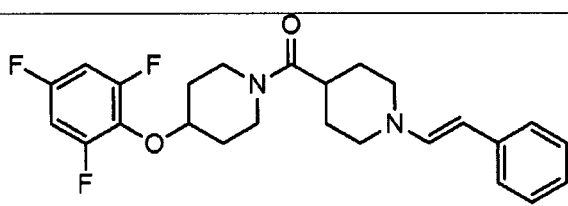
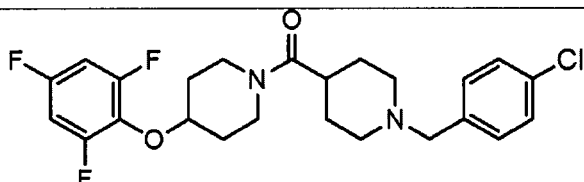
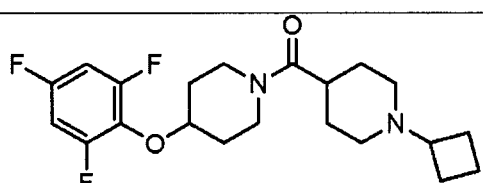
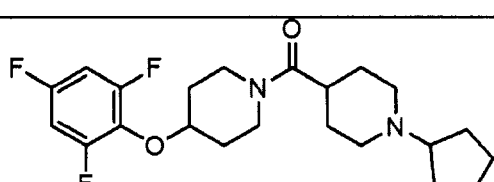
Ejemplo 26

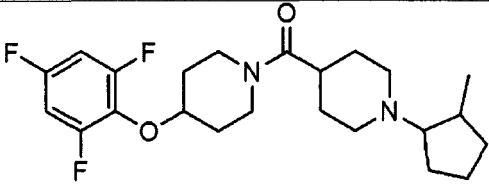
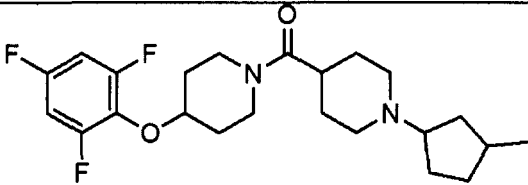
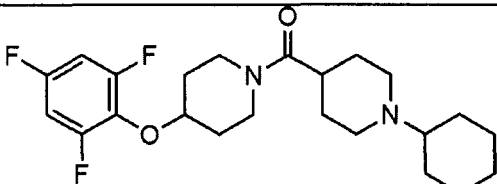
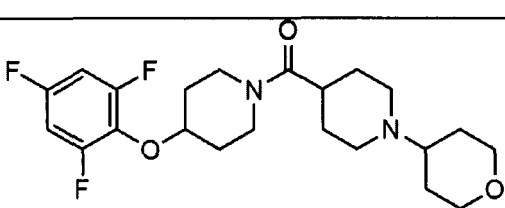
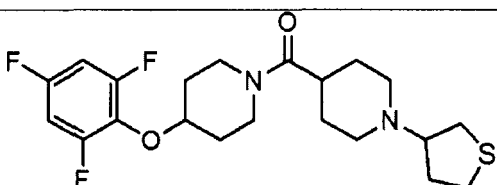
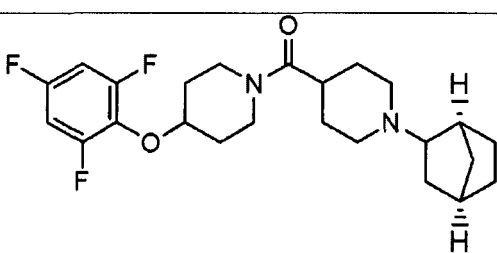
Esquema general

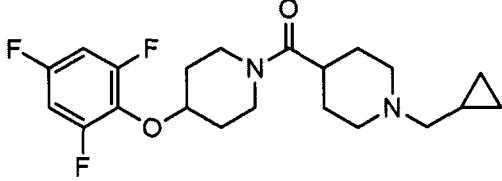
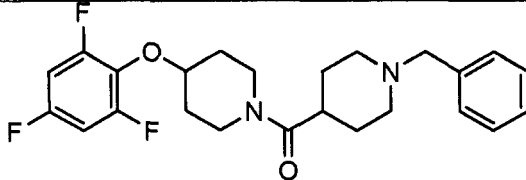


Se añadió una solución madre del producto 47 (1 ml, 0,024 mmol) (preparada utilizando procedimientos como los que se han descrito para la síntesis del compuesto 4 en el Ejemplo 1, seguido de procedimientos similares a los utilizados en la síntesis del compuesto 42 en el Ejemplo 23) en DCE que contenía AcOH al 1% a 96 pocillos de una placa de microtitulación de polipropileno con pocillos profundos. Después, a los pocillos se les añadió una solución madre 1 M de cada uno de los aldehídos ($Q = H$) y cetonas individuales ($Q = R'$) en DCE (0,117 ml, 0,117 mmol), seguido de una solución MeCN de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (18 mg, 0,0846 mmol). Después, la placa de microtitulación se cerró herméticamente y se agitó a 25°C durante 20 h. Las soluciones se filtraron a través de una frita de polipropileno en una segunda placa de microtitulación que contenía resina MP-TsOH (~100 mg). Después de que la placa superior se lavara con MeCN (0,5 ml), la placa se retiró, la placa de microtitulación inferior se cerró herméticamente y se agitó a 25°C durante 2 h. Las soluciones se filtraron a través de una frita de polipropileno y la resina se lavó con CH_2Cl_2 (3 x) y después con MeOH (3 x) para retirar los reactivos sin reaccionar. Después de que la placa se dejara en reposo durante 10 min, la placa de microtitulación inferior se cerró herméticamente, a cada pocillo se le añadió NH_3 en MeOH (2 N, 1 ml), la placa de microtitulación se cerró herméticamente y después se agitó a 25°C durante 1 h. Después, las soluciones se filtraron a través de una frita de polipropileno a través de una placa de recolección de 96 pocillos. Después, los pocillos de la placa superior se lavaron con MeOH (0,5 ml) y la placa se retiró. Después, las soluciones resultantes en la placa de recolección se transfirieron en viales y los disolventes se retiraron al vacío por medio de un concentrador SpeedVac. Las muestras resultantes se evaluaron por análisis CLEM y eran puras al 70%-90%. Rendimientos: 60%-80%. Después, los compuestos individuales se sintetizaron de nuevo en una escala mayor, según se necesitó, utilizando el mismo procedimiento que se usó para la conversión del compuesto 42 en el Ejemplo 23.

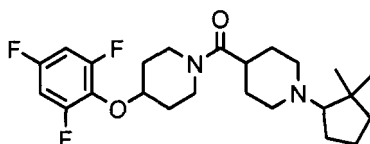
Ej. N°	Estructura	MS (M+1)
26A*		413
26B		423
26C		423
26D		439
26E		439
26F		449

Ej. N°	Estructura	MS (M+1)
26G		449
26H		451
26I		451
26J*		459
26K		467
26L*		397
26M*		411

Ej. N°	Estructura	MS (M+1)
26N*		425
26O*		425
26P*		425
26Q*		427
26R*		429
26S*		437

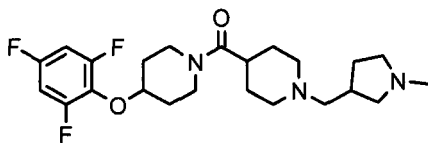
Ej. N°	Estructura	MS (M+1)
26T		397
26U		433
* = Ejemplo de Referencia		

Ejemplo 27

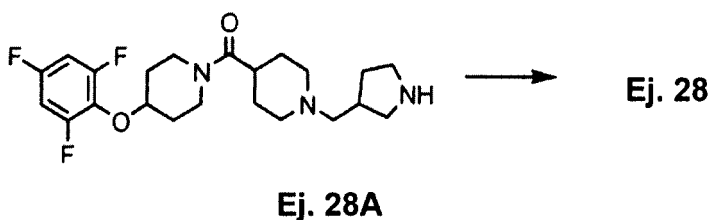


Se añadió 2,2-dimetilciclopentanona (0,10 g, 2,0 equiv.) a una solución 0,02 M del producto 47 en CH_2Cl_2 . Se añadió tetraisopropóxido de titanio (0,15 ml, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2,5 h, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,18 g, 2,0 equiv.) y la agitación se continuó durante 15 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (50 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 : NH_3 0,4 N en MeOH 95:5) para dar el compuesto del título (0,016 g, 9%) en forma de un aceite de color amarillo. MS: (M+1) 439.

Ejemplo 28



Etapa 1

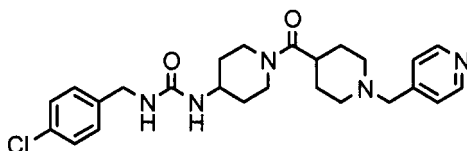


El Ejemplo 28A se preparó a partir del producto 47 utilizando el procedimiento del Ejemplo 23, seguido de la desprotección de BOC. MS: (M+1) 426.

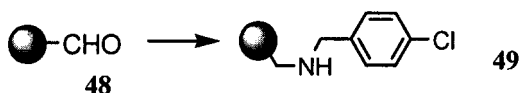
Etapa 2

Una solución del Ejemplo 28A (0,107 g), una mezcla de formaldehído ac. al 37% (2 ml) y ácido fórmico (1 ml) se calentó a reflujo durante 16 h, después se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (30 ml). La capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y la fase orgánica combinada se secó. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 : NH_3 0,4 N en MeOH 3:1) para dar el Ejemplo 28 (0,052 g, 47%) en forma de cristales incoloros. MS: (M+1) 440.

Ejemplo 29

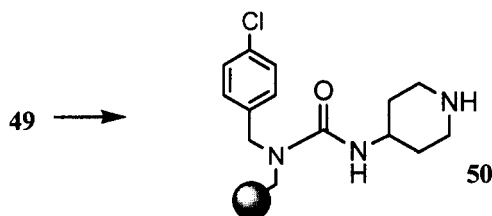


Etapa 1



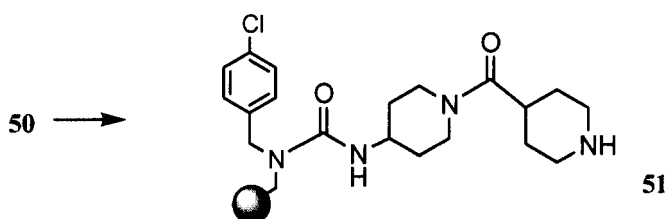
A una solución de DCE (150 ml) de la resina de 2-(4-formil-3-metoxi)fenoxietilpoliestireno 48 (2,8 g, 2,184 mmol) a TA se le añadió 4-clorobencilamina (43,68 mmol, 20 equiv) seguido de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,25 g, 20 equiv). El matraz se tapó y se agitó a TA durante 3 días. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_3 2 M en MeOH. Después, la resina se lavó con MeOH (3 x), THF (3 x) y CH_2Cl_2 (3 x) y después se secó al vacío para proporcionar el producto 49.

Etapa 2



A una solución CH_2Cl_2 (6 ml) del producto 49 (70 mg, 0,0546 mmol) y Et_3N (0,23 ml, 30 equiv) a 0°C se le añadió gota a gota una solución CH_2Cl_2 (2 ml) de trifosgeno (57 mg, 4 equiv). Después, la solución se tapó y se agitó a TA durante 6,5 h. Después, la resina se lavó con CH_2Cl_2 (3 x) y se secó al vacío. A esta resina en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió piridina (0,022 ml, 5 equiv) y después 4-amino-1-tritil-piperidina (93,5 mg, 5 equiv). La suspensión se cerró herméticamente y se calentó a 60°C durante 12 h. Después, la resina se lavó con MeOH (3 x), THF, después CH_2Cl_2 y se secó al vacío. Después, la resina se trató múltiples veces (8-10) con TFA 0,1 N en CH_2Cl_2 que contenía trietilsilano al 20% durante 5-10 min cada vez. Después, la resina se lavó con CH_2Cl_2 (4 x) y se secó al vacío para proporcionar la resina 50.

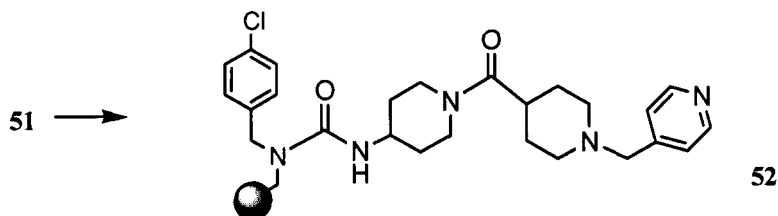
Etapa 3



ES 2 337 727 T3

Una solución CH_2Cl_2 del producto 50 (70 mg, 0,0546 mmol) y DIEA (0,19 ml, 20 equiv) se trató con una solución de CH_2Cl_2 del cloruro ácido de ácido Fmoc-isonipecótico (2 equiv). La suspensión se agitó a TA durante 20 h, después la resina se lavó con MeOH (3 x), después con CH_2Cl_2 y se secó al vacío. Después, la resina se trató tres veces con piperidina al 20% en DMF durante 20 min cada vez, después se lavó (3 x) con DMF, THF y CH_2Cl_2 y después se secó al vacío para proporcionar el producto 51.

Etapa 4

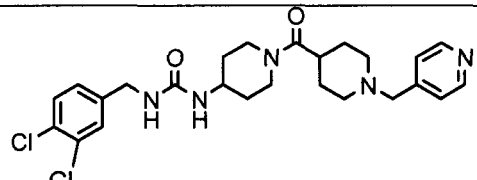
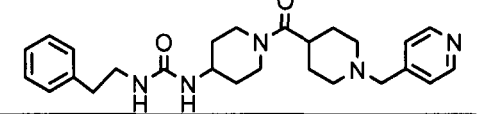
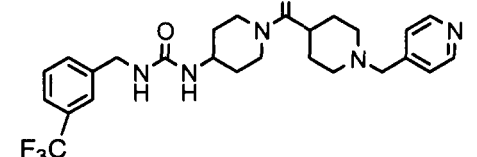
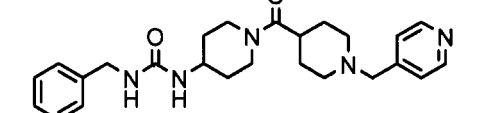
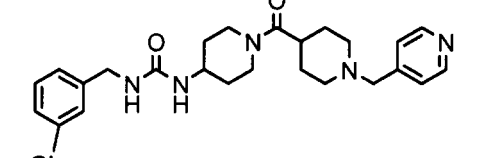


A una solución de DCE (5 ml) del producto 51 (70 mg, 0,0546 mmol) a TA se le añadió piridin-4-carboxaldehído (0,11 ml, 20 equiv) y después $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 mg, 10 equiv). El matraz se tapó y se agitó a TA durante 2 días. Después, la resina se lavó (3 veces cada vez) con MeOH y CH_2Cl_2 y después se secó al vacío para proporcionar el producto 52.

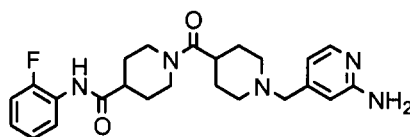
Etapa 5

El producto se retiró por escisión de la resina mediante el tratamiento del producto 52 dos veces durante 20 min cada vez con TFA al 40% en CH_2Cl_2 ; las soluciones se transfirieron en viales y el disolvente se retiró al vacío por medio de un SpeedVac para proporcionar el compuesto del título. MS: (M+1) 470.

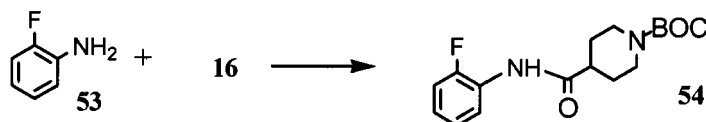
Utilizando procedimientos análogos de síntesis de soporte sólido, se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Estructura	MS (M+1)
29A		467
29B		450
29C		504
29D		436
29E		470

Ejemplo 30



Etapa 1

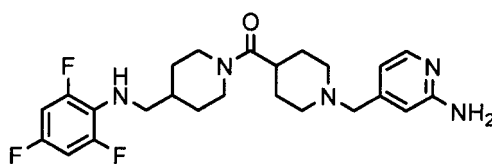


El compuesto 53 se convirtió en el compuesto 54 utilizando un procedimiento análogo al de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

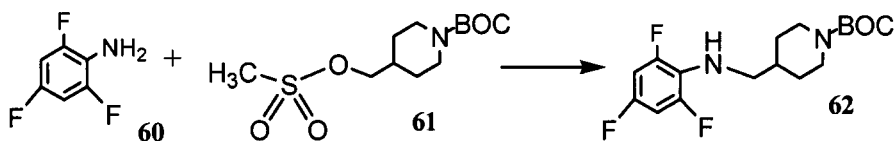
Etapa 2

El compuesto 54 se convirtió en el compuesto del título utilizando procedimientos análogos a las Etapas 2 a 4 en el Ejemplo 1. MS: (M+1) 440.

Ejemplo 31



Etapa 1

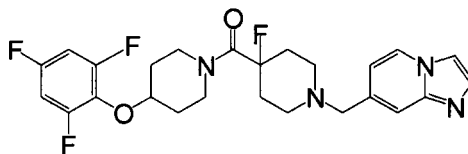


Se añadió una dispersión de NaH al 60% (480 mg, 12,0 mmol) a una solución del producto 60 (1,76 g, 12,0 mmol) en DMF a TA en una atmósfera de N₂. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió el compuesto 61 (2,93 g; 10,0 mmol), preparado como se ha descrito para el compuesto 23 en el Ejemplo 16, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron H₂O (20 ml) y EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (20 ml) después se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexanos-EtOAc; 8:1) para obtener el producto 62 en forma de un sólido de color amarillo (1,72 g, 50%).

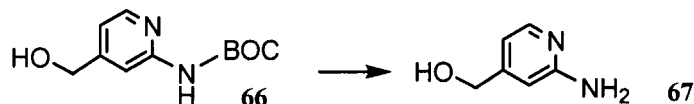
Etapa 2

El compuesto 62 se convirtió en el compuesto del título utilizando procedimientos análogos a los de las Etapas 2 a 4 en el Ejemplo 1. MS: (M+1) 462.

Ejemplo 32

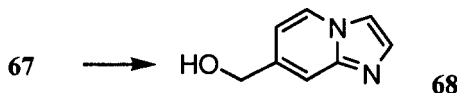


Etapa 1



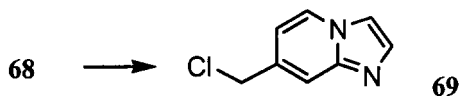
A una solución enfriada con hielo en agitación del compuesto 66 (3,68 g, 16,4 mmol), preparada como se describe en el documento US 6.720.328, en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió mediante una jeringa TFA enfriado con hielo (6,07 ml, 9,38 g, 82,1 mmol) durante un período de ~1 min. La solución transparente de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 10 min y después a TA durante 25 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (35 ml). A esta solución se le añadió en porciones (exotérmica) amoníaco metanólico 7 N (5 ml, 35 mmol), haciendo la solución básica hasta papel de pH y dando como resultado la formación de un precipitado. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituroó con EtOAc (30 ml). La mezcla se filtró, el filtrado se separó del disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (90:9:0,25), para obtener el compuesto 67 en forma de un polvo de color blanquecino (1,43 g; 70%).

Etapa 2



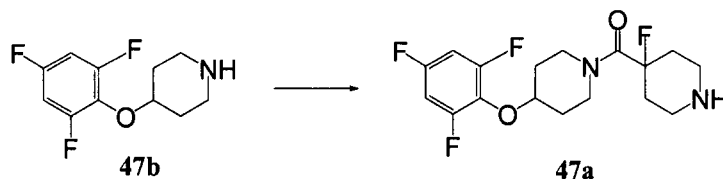
A una solución en agitación del producto 67 (1,39 g, 11,2 mmol) en EtOH (46,5 ml)-agua (6,5 ml) se le añadió NaHCO_3 (1,88 g, 22,3 mmol) seguido de una solución acuosa al 50% p/p de cloroacetaldehído (2,84 ml, 1,75 g, 22,4 mmol). La suspensión resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción de color ámbar oscuro se concentró cuidadosamente (formación de espuma) a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y después se filtró. El sólido recogido se lavó con MeOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío y produjeron una mezcla oleosa de dos fases de color oscuro. El tratamiento con EtOH produjo una mezcla de precipitado sólido y una fase líquida homogénea, que se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color oscuro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH (91,5:8,5:0,25), para obtener el compuesto 68 en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,34 g; 80%). A una solución del producto 68 (1,20 g, 8,10 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió acetona (48 ml). Se formó una pequeña cantidad de precipitado de color oscuro y se retiró por filtración (filtro de jeringa de $0,45\ \mu\text{M}$). Al filtrado transparente de color amarillo se le añadió mediante una jeringa HCl etéreo 1 M (8,1 ml, 8,1 mmol). La mezcla resultante se agitó brevemente y después se filtró. Por lo tanto, el sólido higroscópico aislado se lavó rápidamente con acetona y se secó al vacío a 50°C para obtener la sal clorhidrato del producto 68 en forma de un polvo color castaño (1,34 g; 89%).

Etapa 3



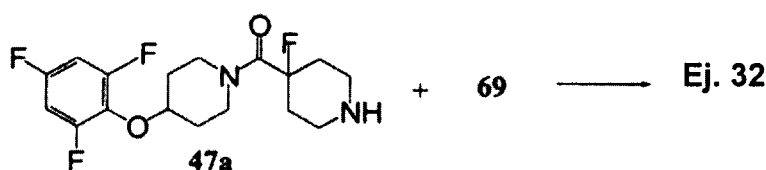
A una suspensión en agitación de la sal clorhidrato del producto 68 (1,32 g, 7,15 mmol) en CHCl_3 (13 ml) se le añadió rápidamente mediante una jeringa en tres porciones sucesivas de SOCl_2 (785 microlitros, 1,28 g, 10,7 mmol). La mezcla turbia de color pardo resultante de fases líquidas se agitó durante 2 h a TA. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo sólido se trituroó dos veces con acetona (1 x 13 ml, 1 x 10 ml). La filtración y el lavado con acetona y éter diisopropílico produjeron sal clorhidrato del producto 69 en forma de un polvo de color pardo (1,27 g; 87%).

Etapa 4



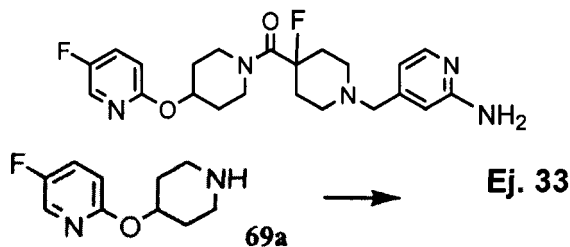
El compuesto 47b se preparó utilizando los procedimientos análogos a los de las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 y se convirtieron en el producto 47a utilizando el procedimiento análogo a la etapa 5 del ejemplo 296 seguido del procedimiento análogo a la etapa 3 del ejemplo 13.

Etapa 5



A una solución en agitación de la amina 47a (220 mg, 0,644 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadieron sucesivamente K_2CO_3 (297 mg, 2,15 mmol), KI (una cantidad catalítica no pesada) y el cloruro 69 (150 mg, 0,741 mmol). La mezcla de color amarillo resultante se colocó en un baño de aceite precalentado y se agitó durante 12 h a 50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y después se filtró a través de un lecho de Celite sobre un embudo de vidrio sinterizado. El lecho se lavó vigorosamente con CH_2Cl_2 y el filtrado y los lavados se separaron del disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_3 (97:3:0,25) para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (203 mg; 66%). MS: (M+1) 473.

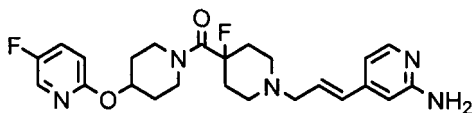
Ejemplo 33



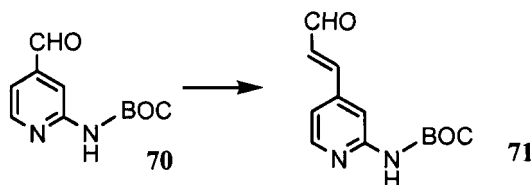
El compuesto 69a se preparó utilizando los procedimientos que se han descrito para la conversión del compuesto 24 en el 25 en el Ejemplo 15 seguido de la desprotección de BOC en las condiciones que se han descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1.

El compuesto 69a se convirtió en el compuesto del título utilizando procedimientos análogos a los de las Etapas 2 a 4 seguido de la Etapa 4 del Ejemplo 298. MS: (M+1) 432.

Ejemplo 34

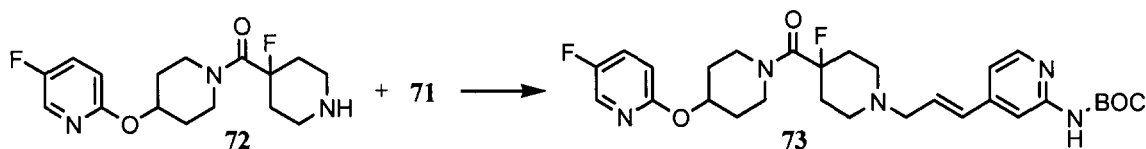


Etapa 1



A una solución del producto 70 (5,0 g, 22,5 mmol) en 150 THF (150 ml) se le añadió (trifenilfosforaniliden) acetaldehído (9,0 g, 30,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NH_4Cl acuoso y el pH se ajustó a 7. Después, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2) para producir 5,56 g del producto 71 en forma de un sólido de color amarillento.

Etapa 2

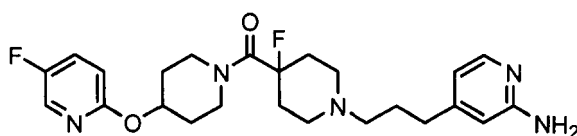


El compuesto 72 se preparó en dos etapas a partir del compuesto 69a utilizando procedimientos análogos a los de las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 1. La conversión del producto 72 en el 73 se consiguió utilizando el procedimiento de la Etapa 3 en el Ejemplo 1.

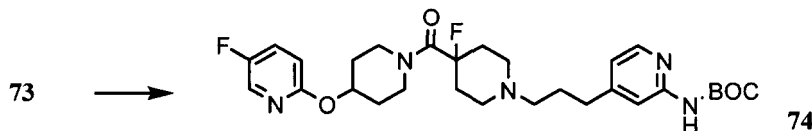
Etapa 3

El compuesto 73 se convirtió en el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al de la Etapa 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 458.

Ejemplo 35



Etapa 1

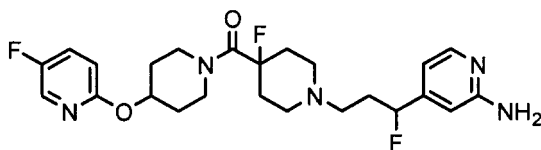


Una solución de la olefina 73 (0,28 g, 0,50 mmol) en MeOH (10 ml) se cargó con Pd/C al 10% (0,05 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de globo de H_2 (1 atm) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con MeOH y el filtrado se concentró para producir 0,26 g de 74 en forma de un aceite transparente.

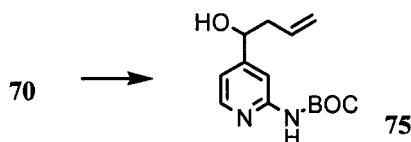
Etapa 2

El compuesto 74 se convirtió en el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al de la Etapa 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 460.

Ejemplo 36

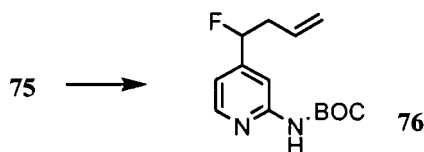


Etapa 1



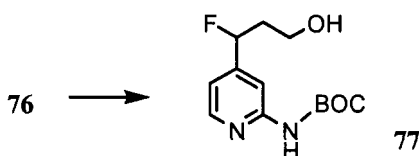
A una solución a -78°C del producto 70 (4,0 g, 18,0 mmol) en THF (120 ml) se le añadió lentamente una solución de éter 1 M de bromuro de alilmagnesio (45 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h y después se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se neutralizó con AcOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-0,5%/ CH_2Cl_2) para producir 3,83 g del alcohol 75 en forma de una espuma de color amarillenta.

Etapa 2



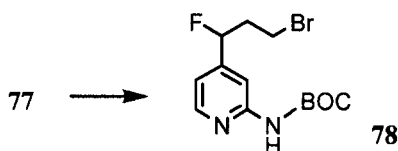
A una solución a -78°C del alcohol 75 (1,0 g, 3,78 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0,7 ml, 5,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C , se calentó hasta la TA y se diluyó con agua y NaHCO_3 acuoso. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2) para producir 0,614 g del producto 76 en forma de un aceite transparente.

Etapa 3



Se pasó ozono a través de una solución a -78°C del producto 76 (1,0 g, 3,76 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH- CH_2Cl_2 (20 ml) hasta que la solución se volvió azul. La solución se purgó durante 5 min con oxígeno, después de lo cual se añadió en porciones NaBH_4 (0,7 g, 18,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 1,0 g del alcohol en bruto 77, que se usó sin purificación.

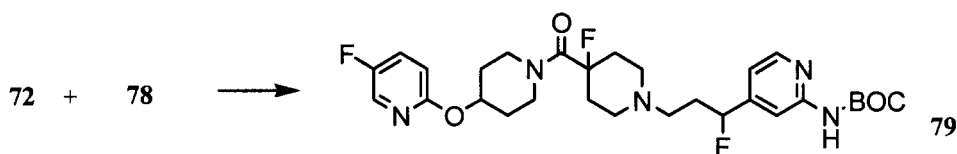
Etapa 4



ES 2 337 727 T3

A una solución del alcohol en bruto 77 (1,0 g, 3,70 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3CN (5 ml) se le añadió dibromotrifetilfosforano (2,34 g, 5,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se diluyó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-0,5%/ CH_2Cl_2) para producir 0,79 g del bromuro 78 en forma de un aceite transparente.

Etapla 5



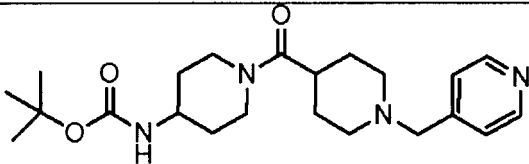
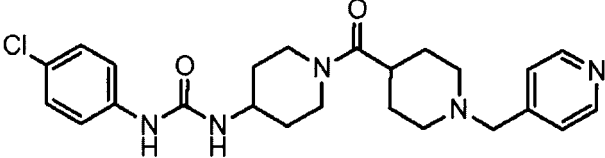
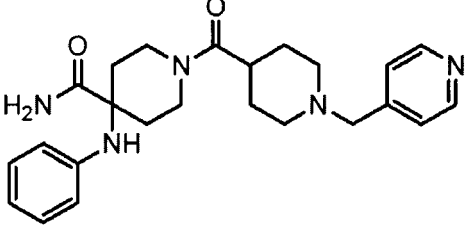
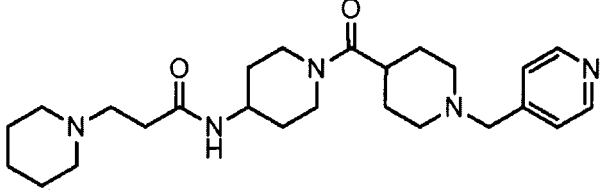
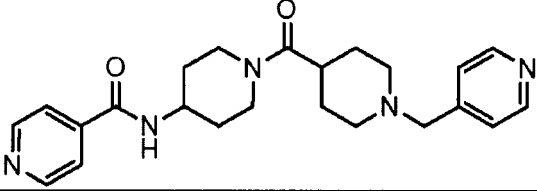
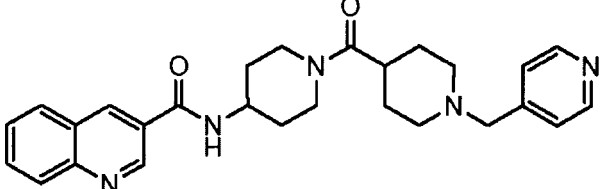
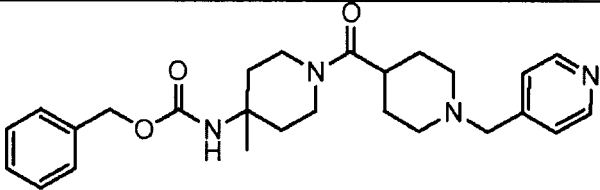
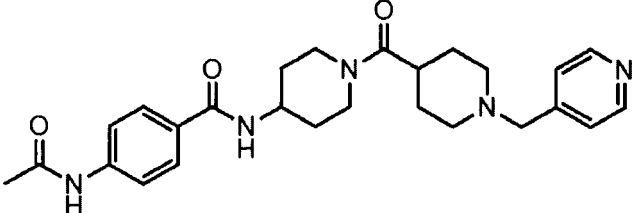
Una mezcla del producto 72 (0,038 g, 0,117 mmol), 78 (0,03 g, 0,090 mmol) y K_2CO_3 (0,025 g; 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 2 días. Se retiró DMF al vacío y la mezcla se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (NH_3 al 0-2% 2,3 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para producir 0,042 g del producto 79 en forma de un aceite transparente.

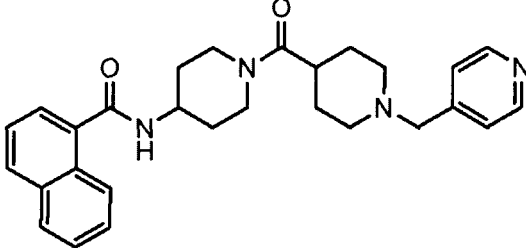
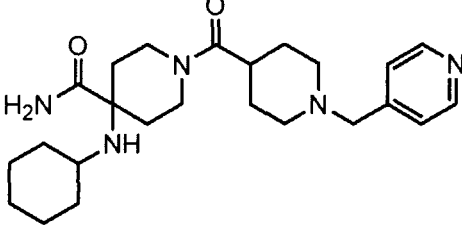
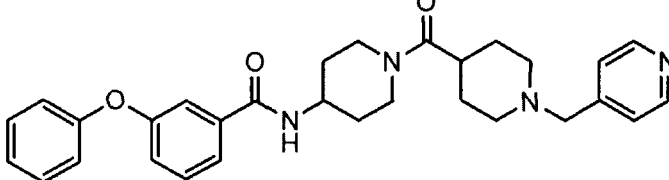
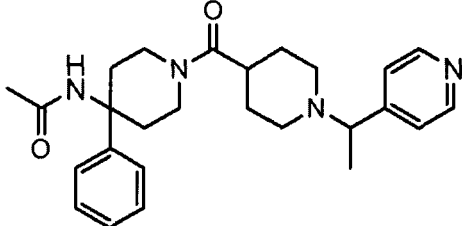
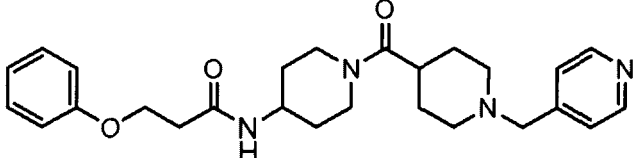
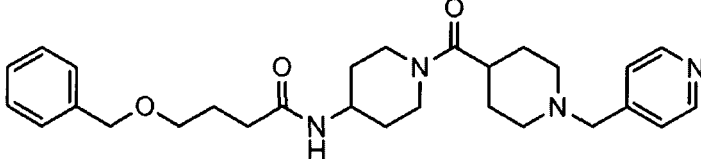
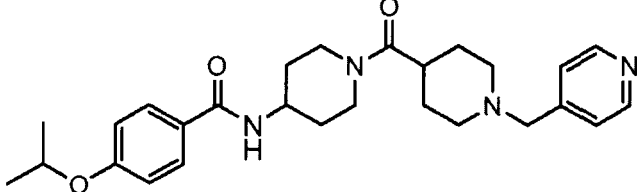
Etapla 6

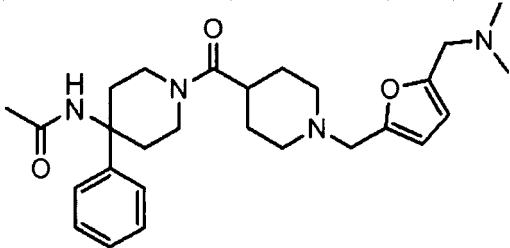
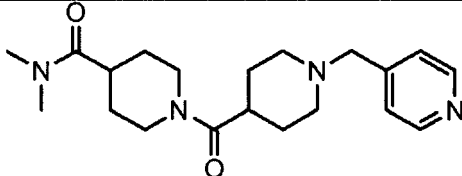
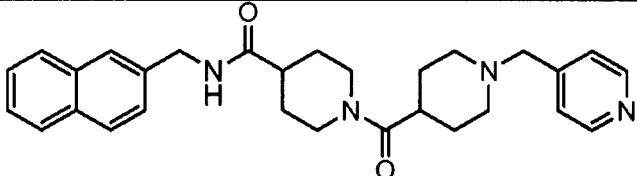
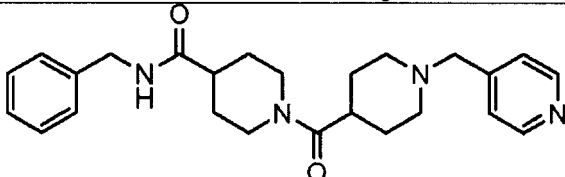
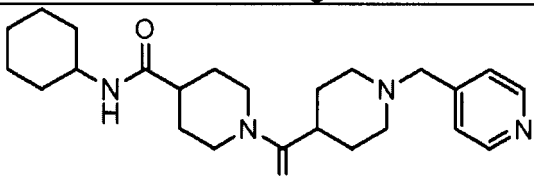
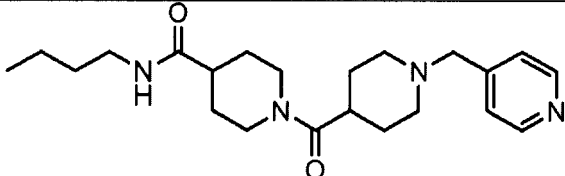
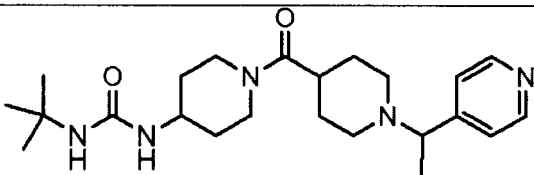
El compuesto 79 se convirtió en el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al de la Etapa 4 del Ejemplo 1. MS: (M+1) 478.

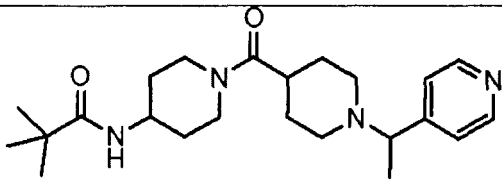
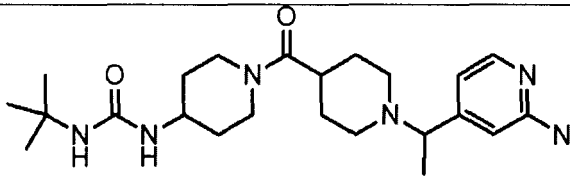
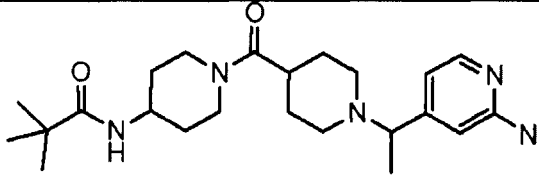
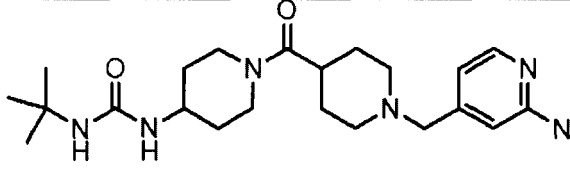
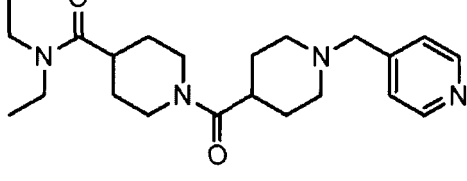
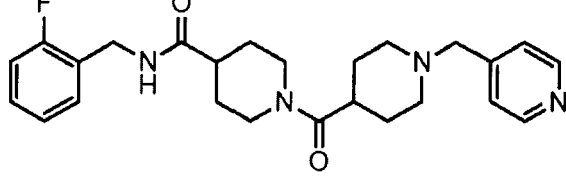
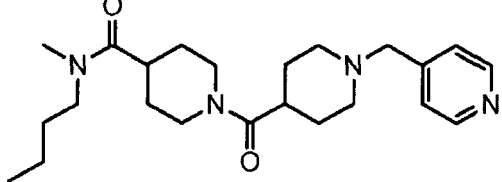
Utilizando los procedimientos que se han descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

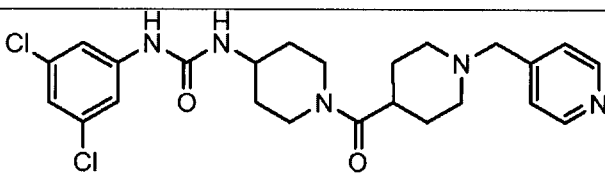
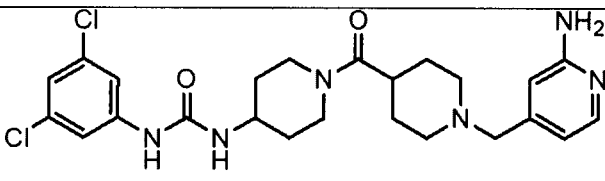
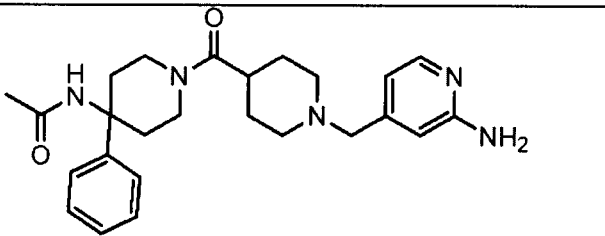
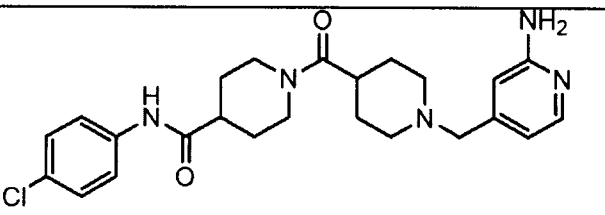
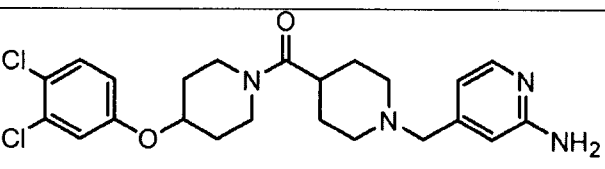
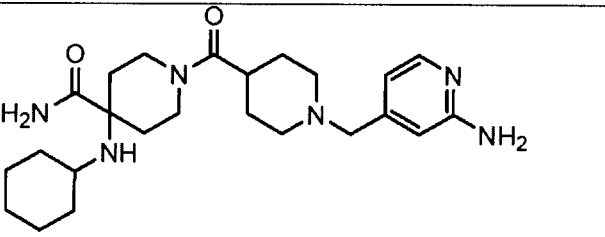
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
39		402
40		435
41		421

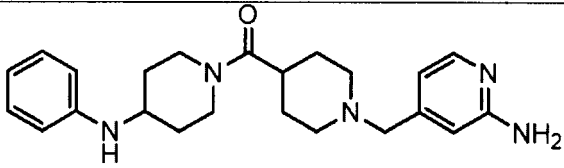
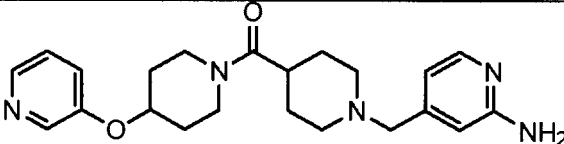
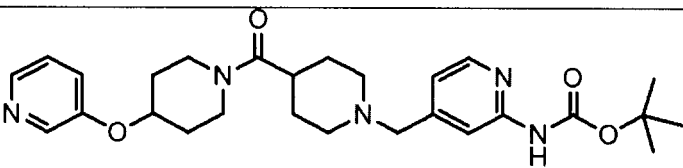
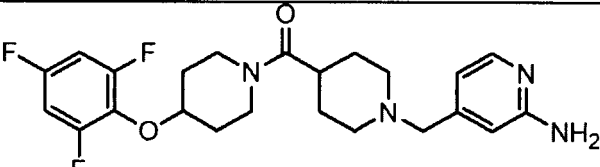
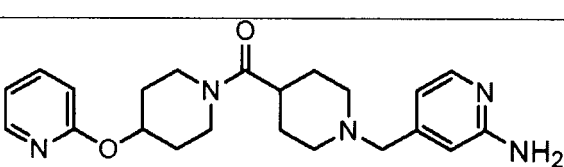
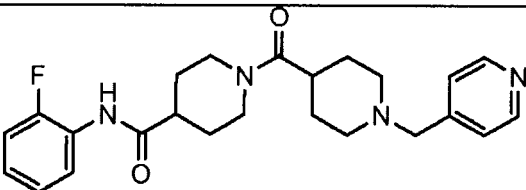
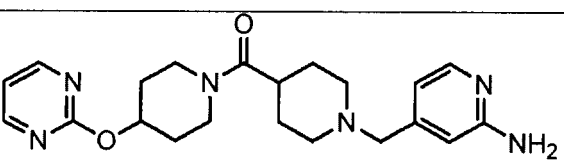
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
42		403
43		456
44		422
45		442
46		408
47		458
48		451
49		464

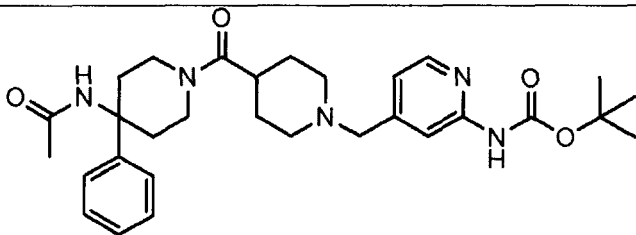
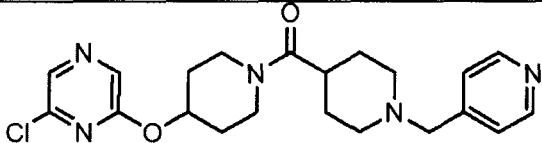
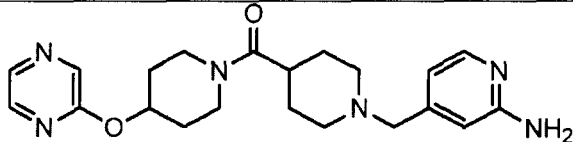
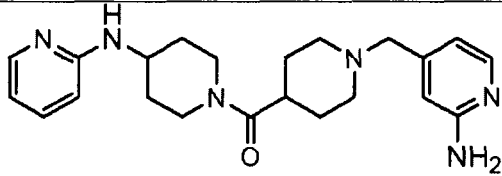
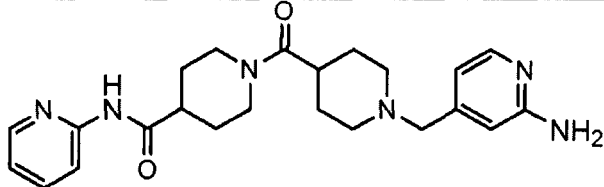
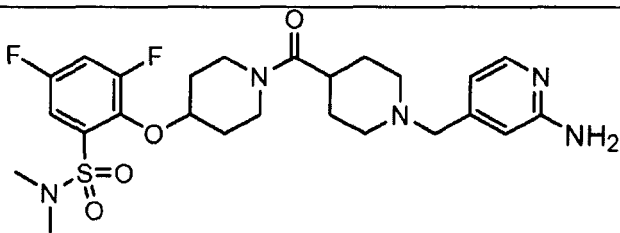
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
50		457
51		428
52		501
53*		435
54		451
55		479
56		465

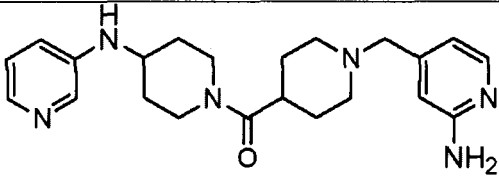
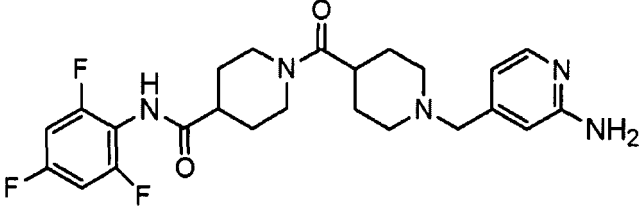
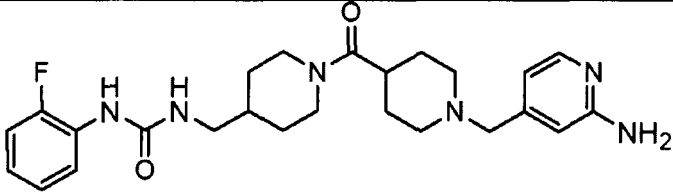
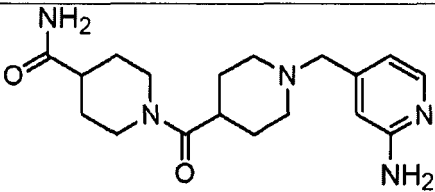
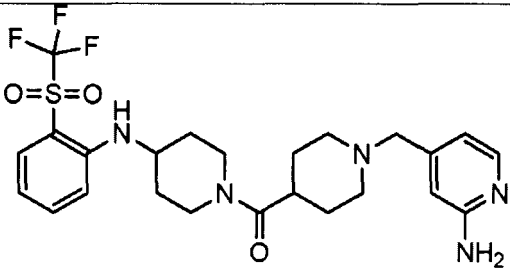
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
57		467
58		359
59		471
60		421
61		413
62		387
63*		416

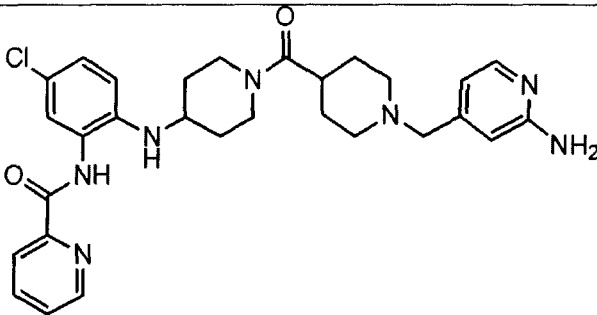
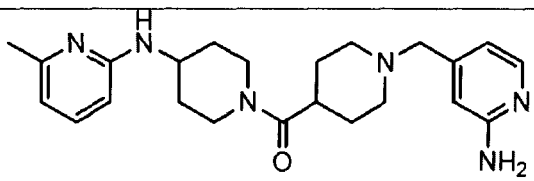
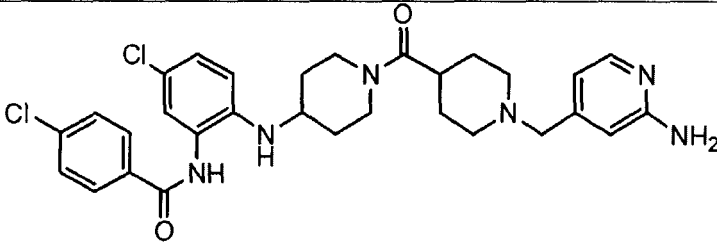
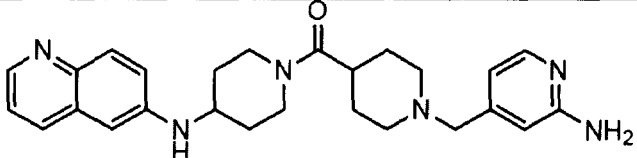
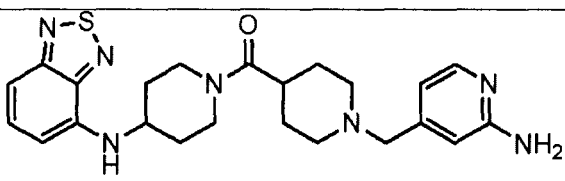
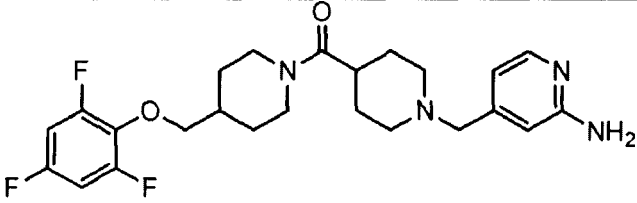
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
64*		401
65*		431
66*		416
67		417
68		387
69		439
70		401

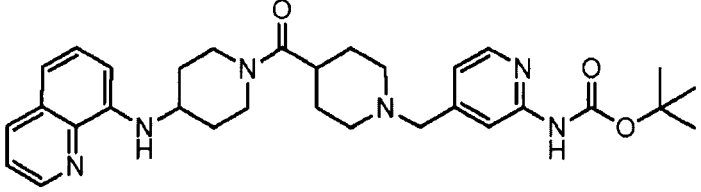
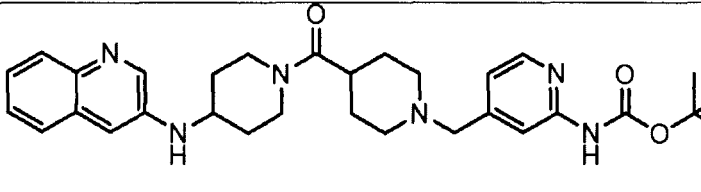
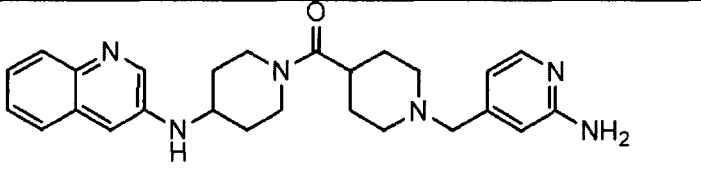
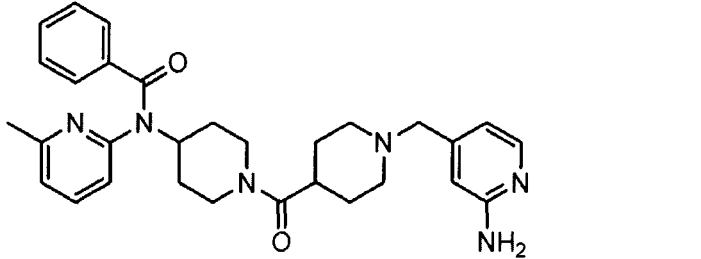
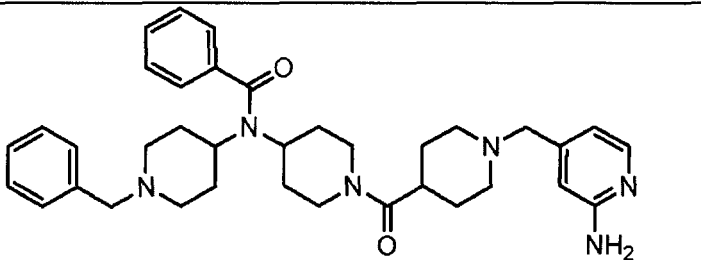
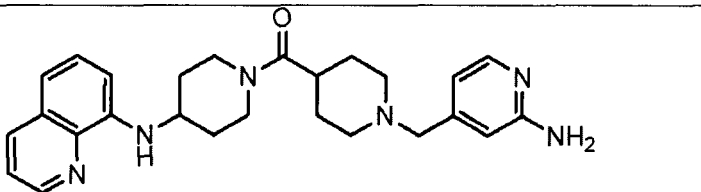
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
71		490
72		505
73		434
74		456
75		463
76		443

Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
77		394
78		396
79		496
80		449
81		396
82		425
83		397

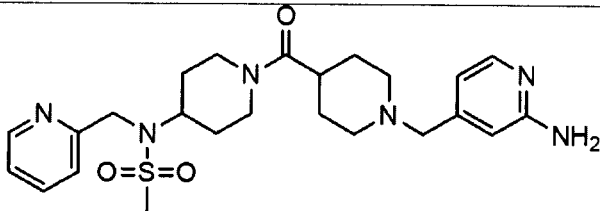
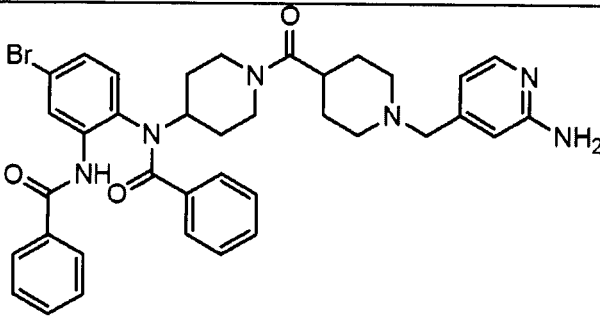
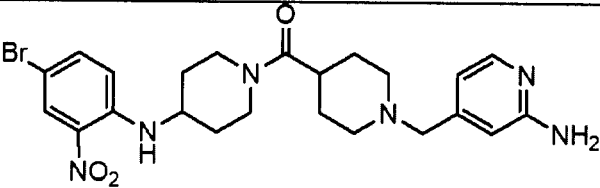
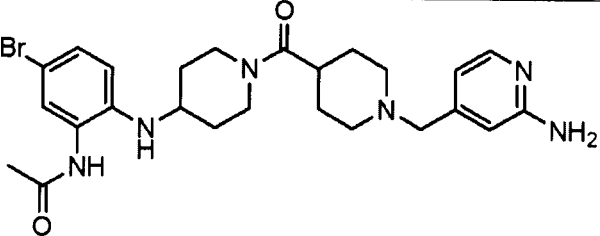
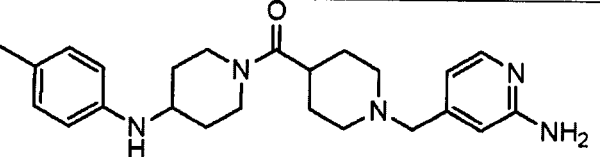
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
84		536
85		416
86		431
87		397
88		423
89		538

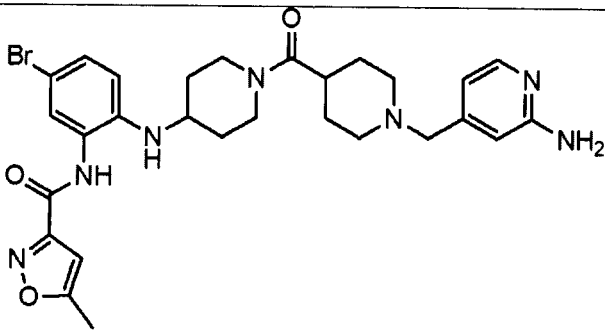
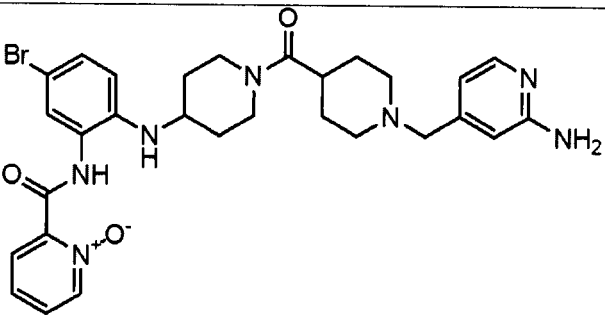
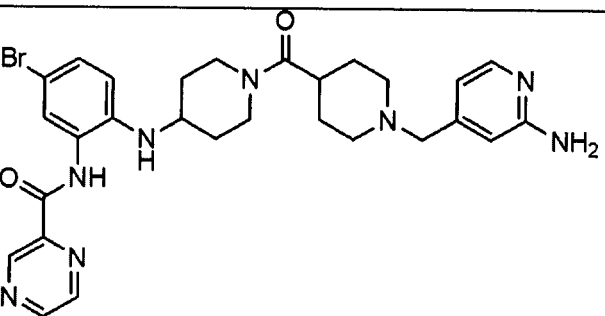
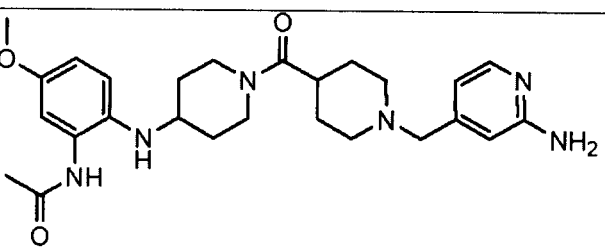
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
90		395
91		476
92		469
93		346
94		526

Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
95		548
96		503
97		581
98		445
99		452
100		463

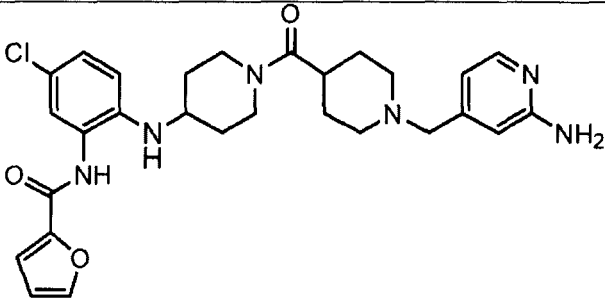
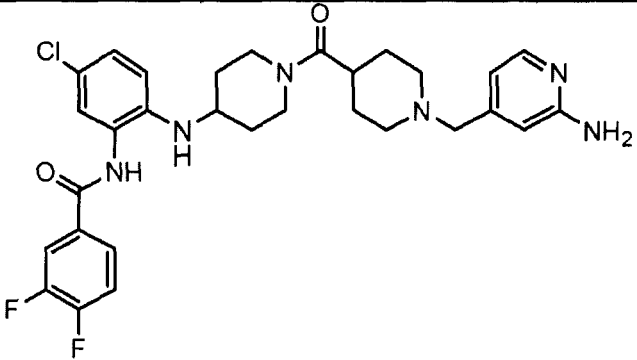
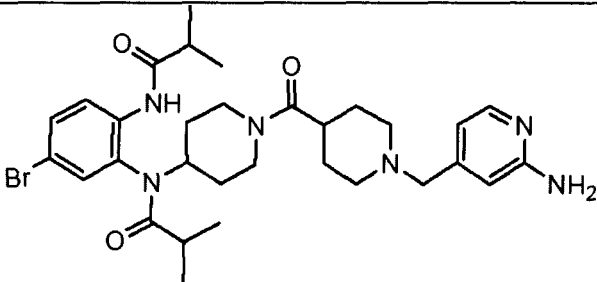
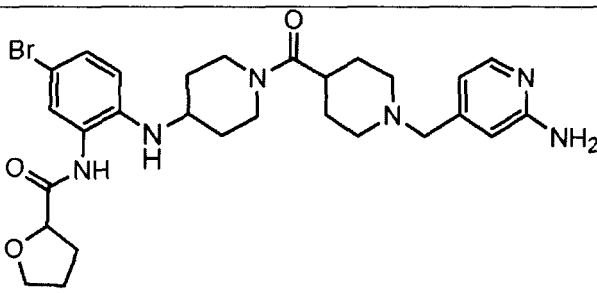
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
101		545
102		545
103		445
104		513
105		595
106		445

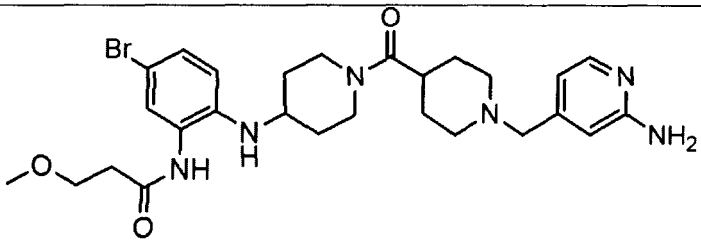
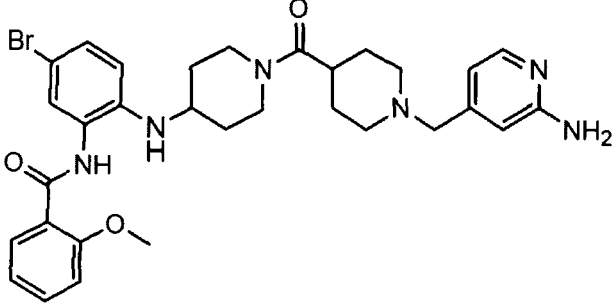
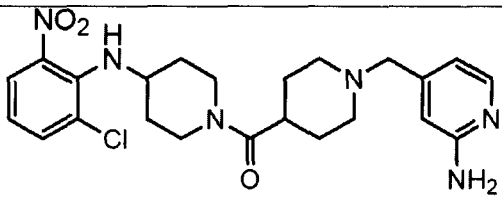
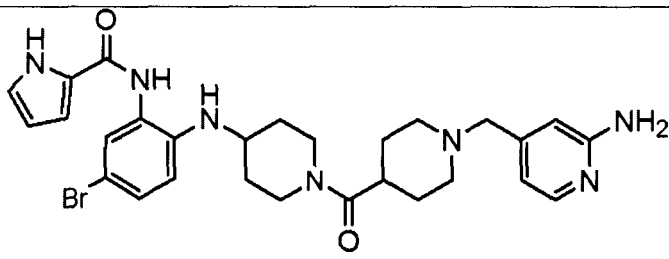
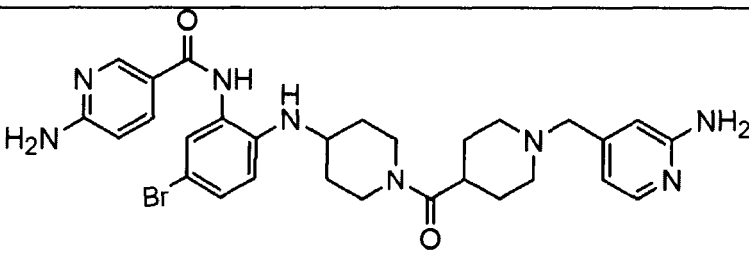
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
107	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1NC2CCN(C2)C(=O)C3CCN(C3)Cc4cc(N)cn4</chem>	485
108	 <chem>O=C(c1ccccc1)Nc2ccc(Cl)cc2NC3CCN(C3)C(=O)C4CCN(C4)Cc5cc(N)cn5</chem>	547
109	 <chem>O=C(c1ccccc1)Nc2ccc(Cl)cc2NC3CCN(C3)C(=O)C4CCN(C4)Cc5cc(N)cn5</chem>	651
110	 <chem>O=C(Nc1ccccc1[N+](=O)[O-])N2CCN(C2)C(=O)C3CCN(C3)Cc4cc(N)cn4</chem>	439
111	 <chem>O=C(Nc1ccccc1Cc2ccncc2)C3CCN(C3)C(=O)C4CCN(C4)Cc5cc(N)cn5</chem>	513

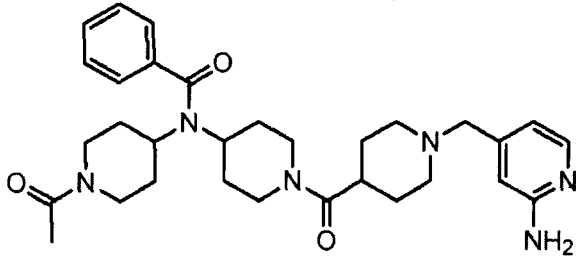
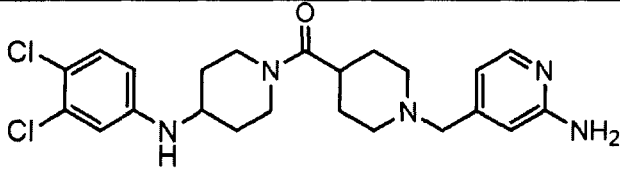
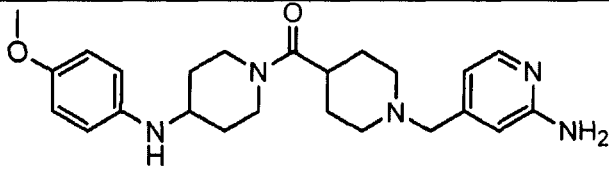
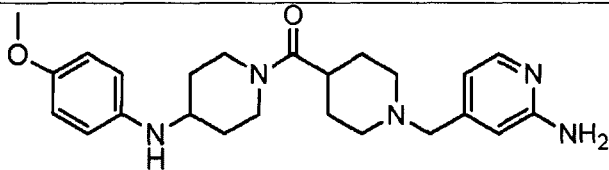
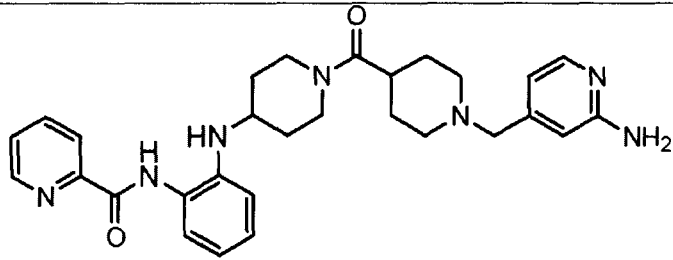
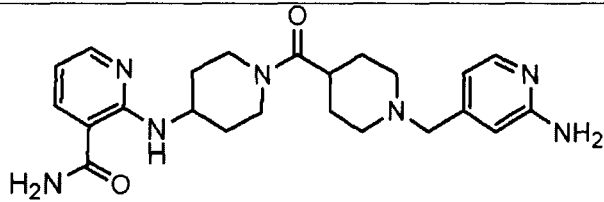
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
112		487
113		697
114		519
115		531
116		408

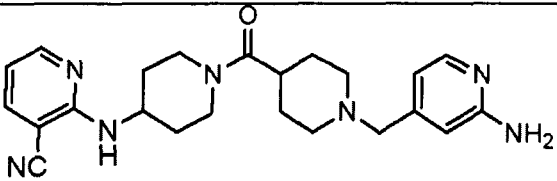
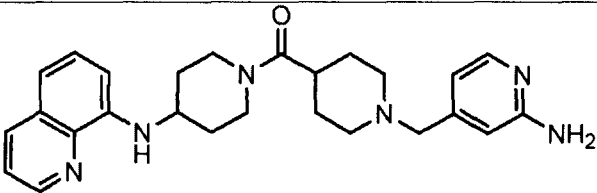
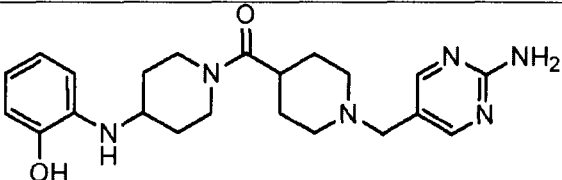
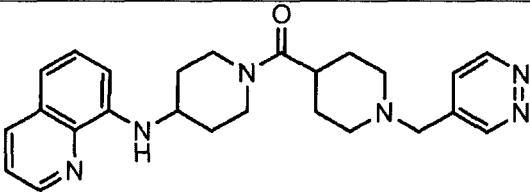
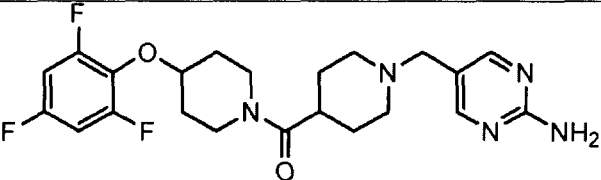
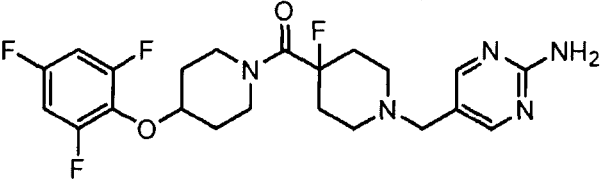
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
117		598
118		608
119		595
120		481

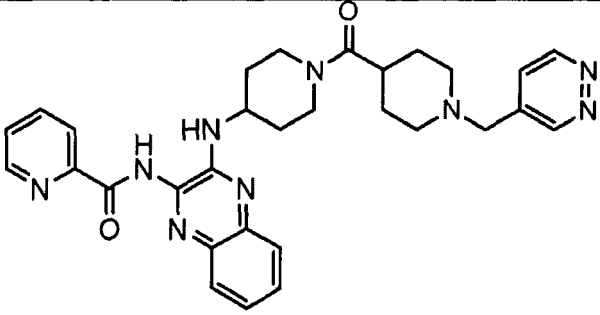
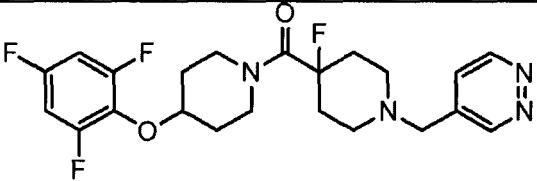
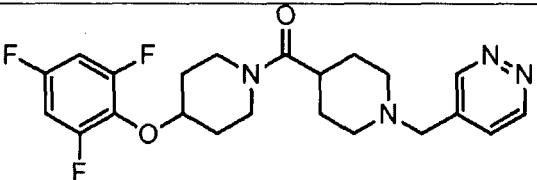
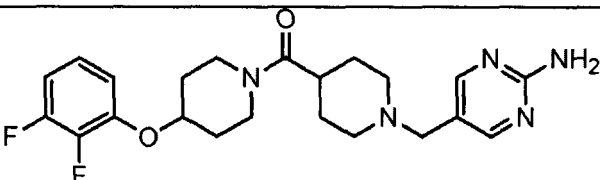
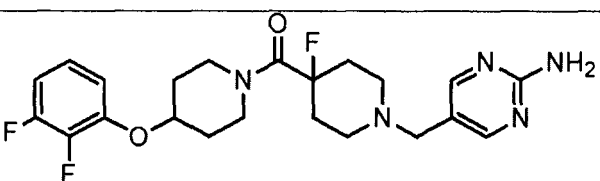
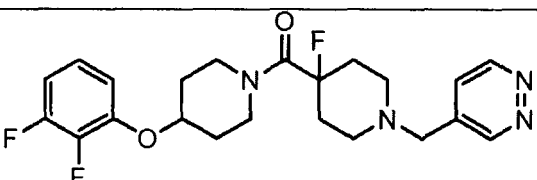
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
121	 <chem>Nc1cc(CN2CCN(CC2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=O)Nc4ccc(Cl)cc4)ccn1</chem>	548
122	 <chem>Nc1cc(CN2CCN(CC2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=O)Nc4ccc(Br)cc4)ccn1</chem>	629
123	 <chem>Nc1cc(CN2CCN(CC2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=O)Nc4ccc(Br)cc4)ccn1</chem>	729
124	 <chem>Nc1cc(CN2CCN(CC2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=O)Nc4ccc(Cl)cc4)ccn1</chem>	536

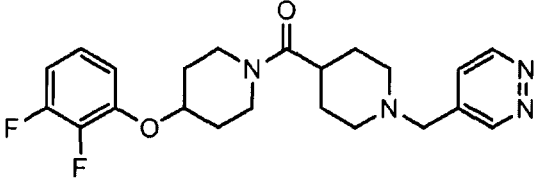
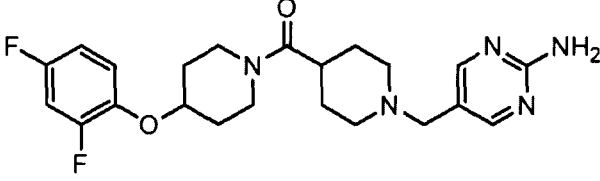
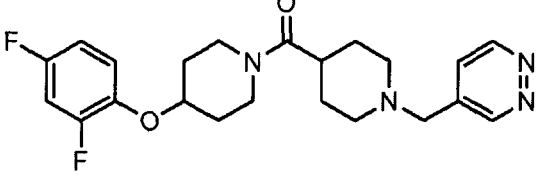
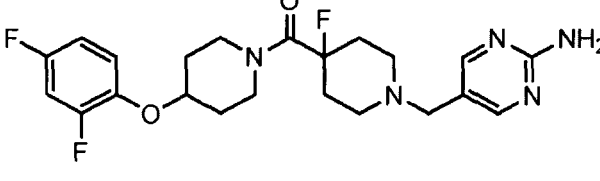
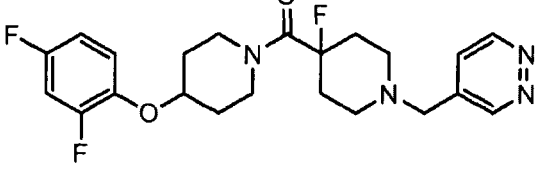
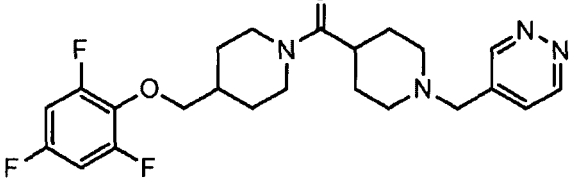
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
125		537
126		583
127		557
128		585

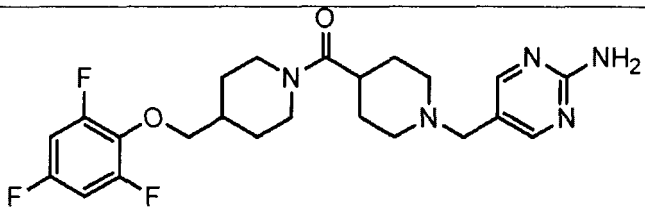
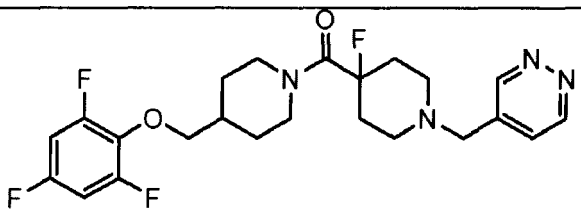
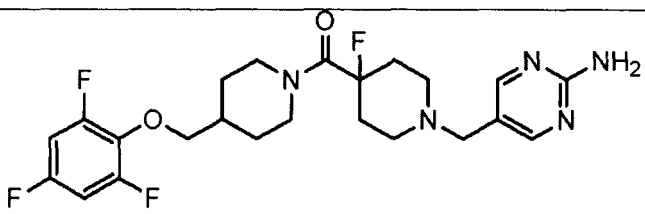
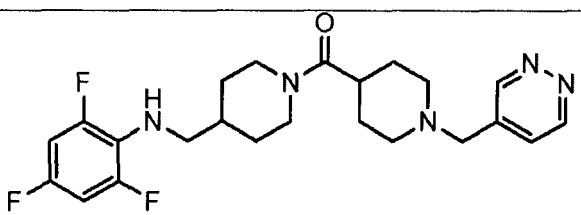
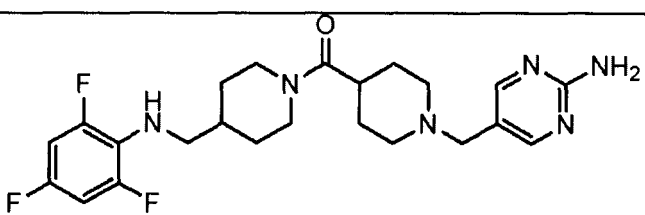
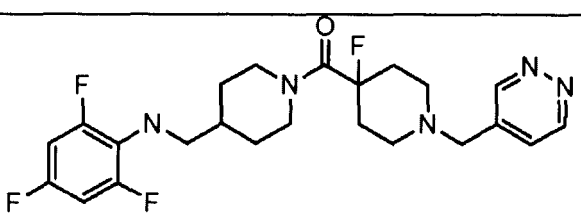
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
129		575
130		623
131		473
132		582
133		607

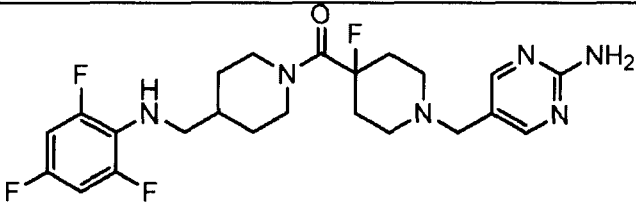
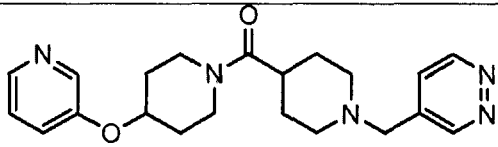
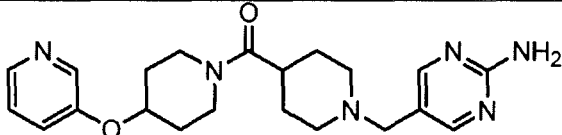
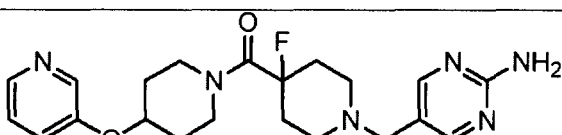
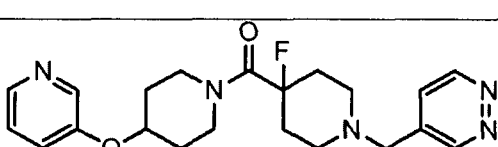
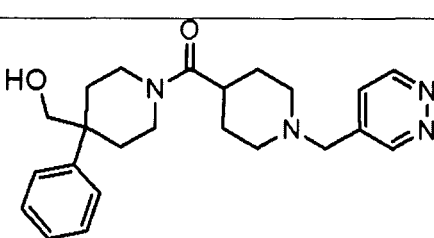
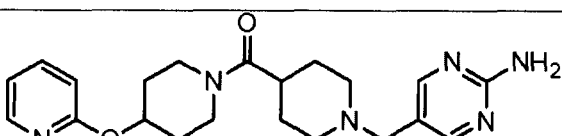
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
134		547
135		463
136		424
137		428
138		514
139		438

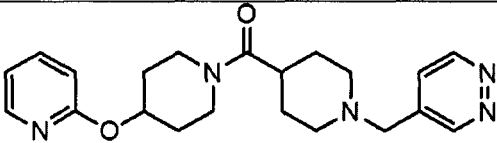
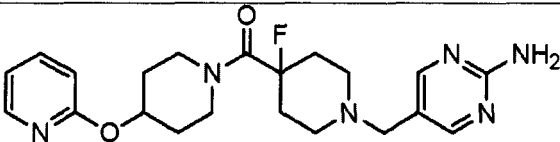
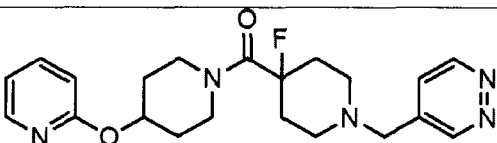
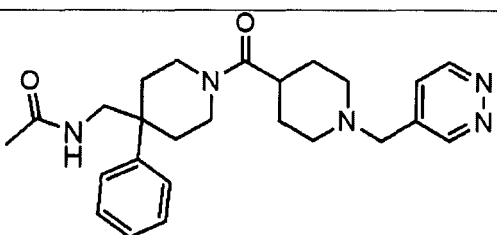
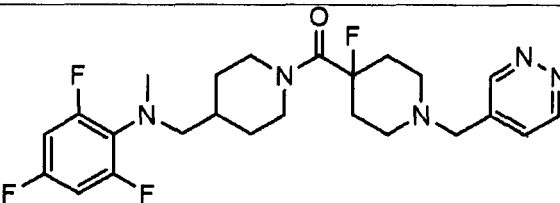
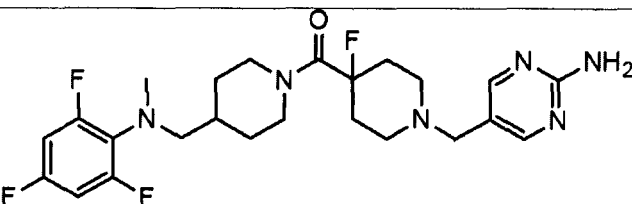
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
140		420
141		445
142		411
143		431
144		450
145		468

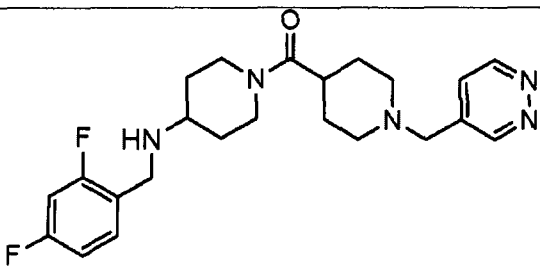
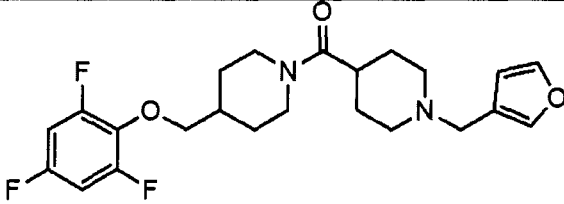
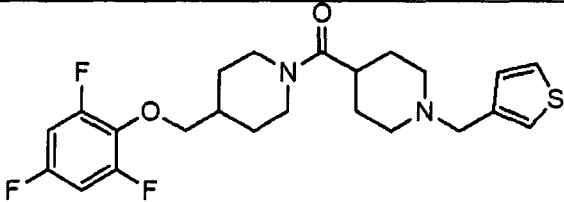
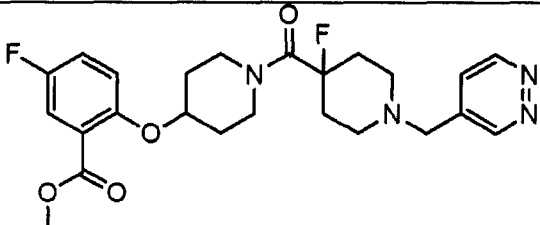
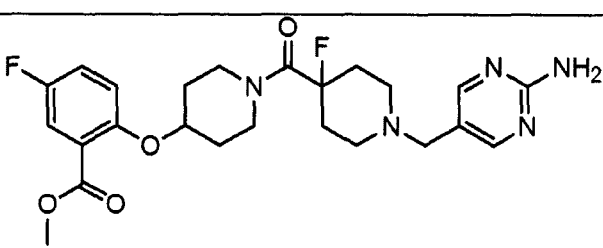
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
146		552
147		453
148		435
149		432
150		450
151		435

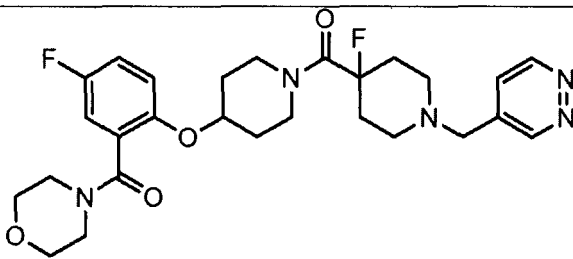
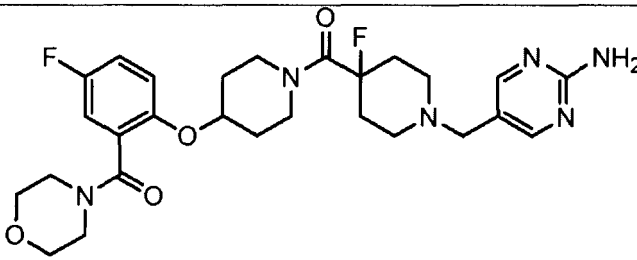
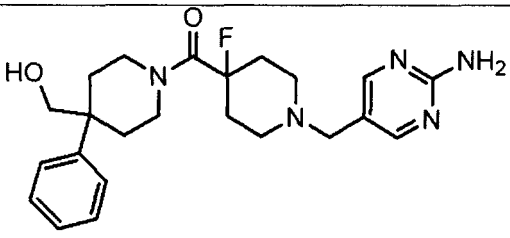
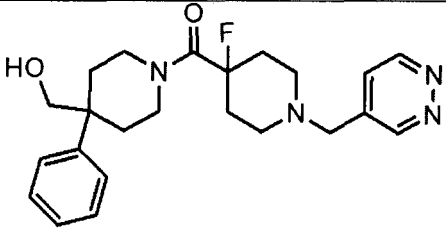
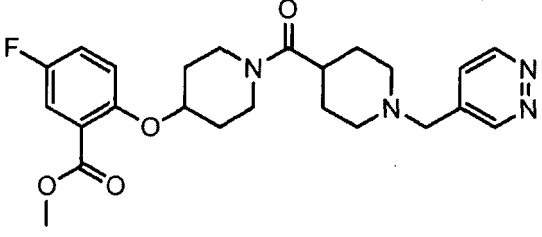
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
152		417
153		432
154		417
155		450
156		435
157		449

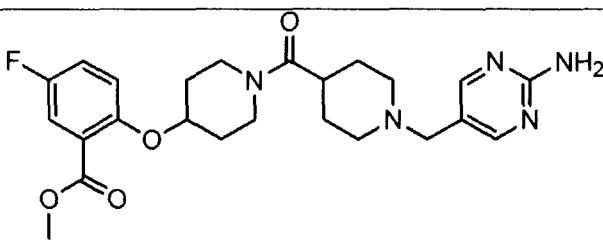
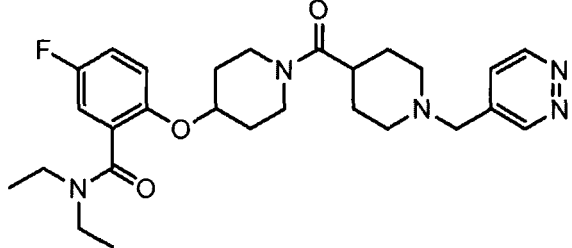
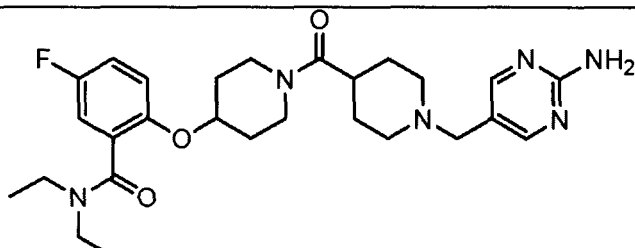
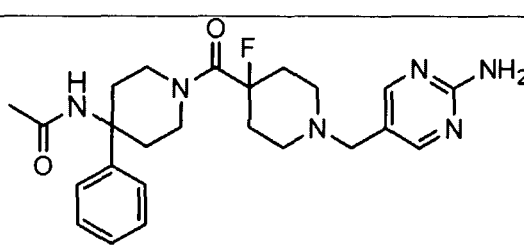
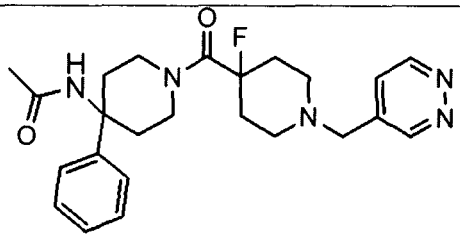
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
158		464
159		467
160		482
161		448
162		463
163		466

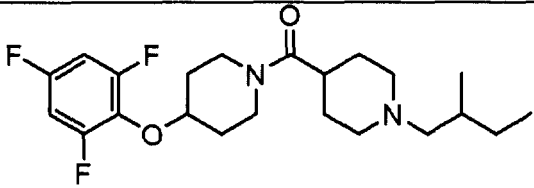
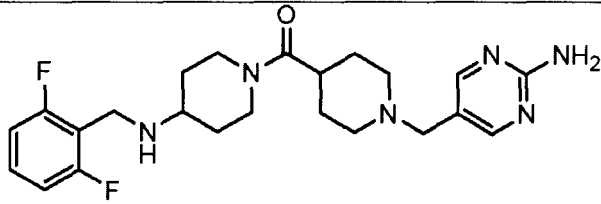
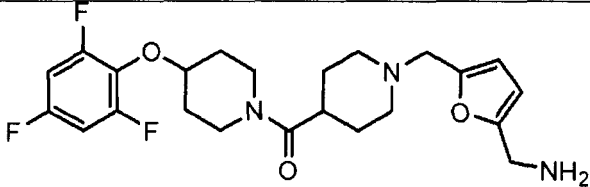
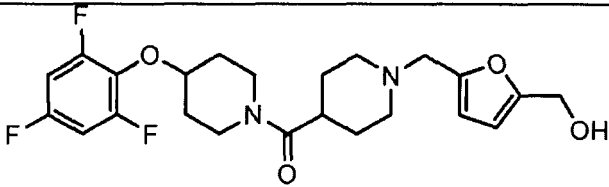
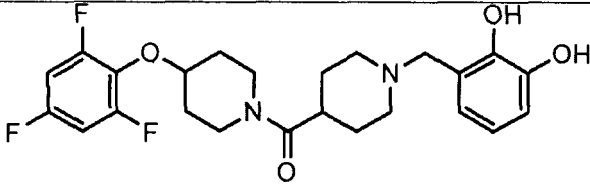
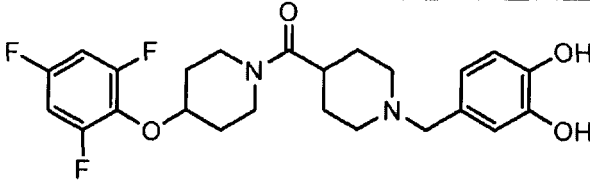
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
164		481
165		382
166		397
167		415
168		400
169		395
170		397

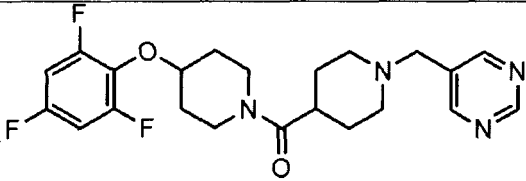
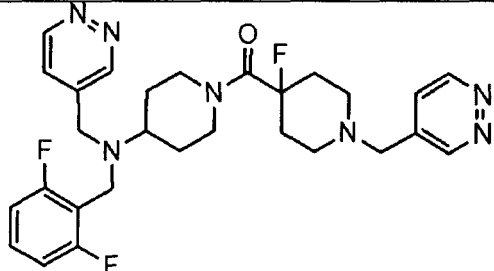
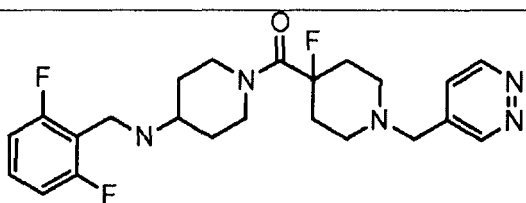
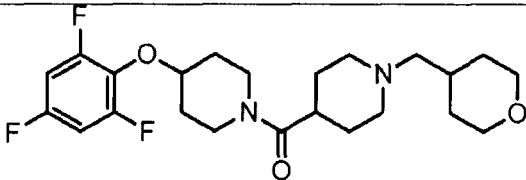
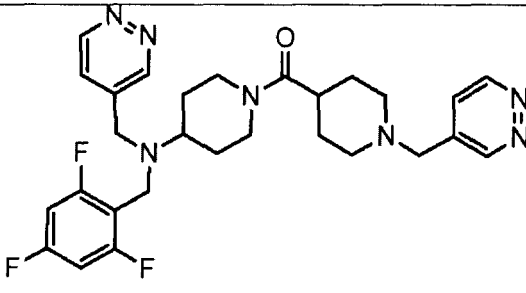
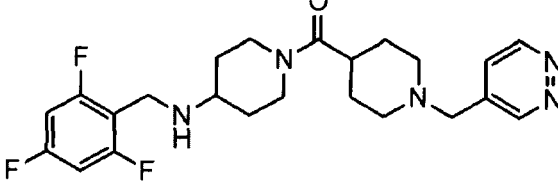
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
172		382
173		415
174		400
175		436
176		480
177		495

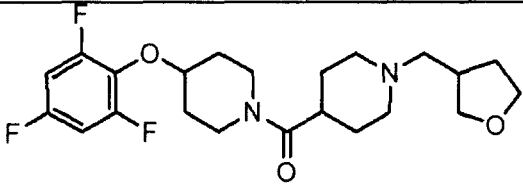
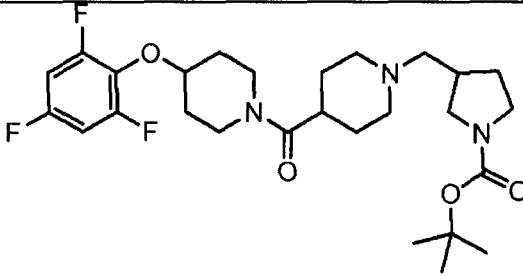
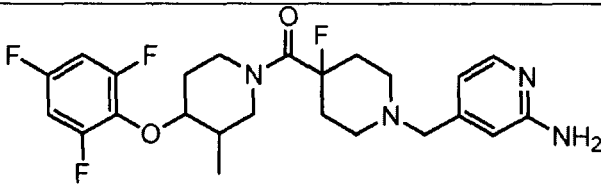
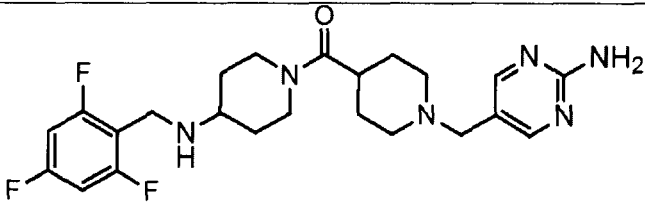
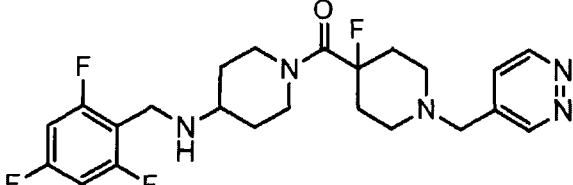
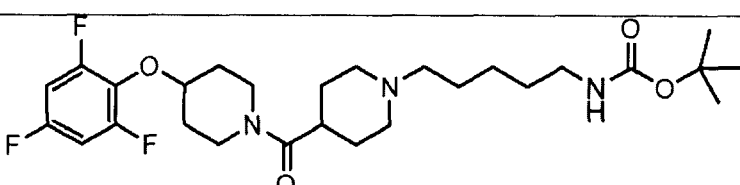
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
178		430
179		437
180		453
181		475
182		490

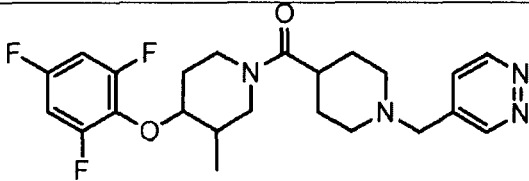
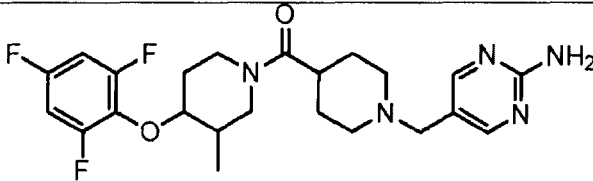
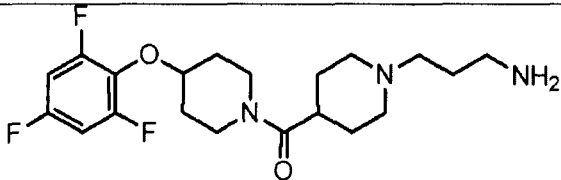
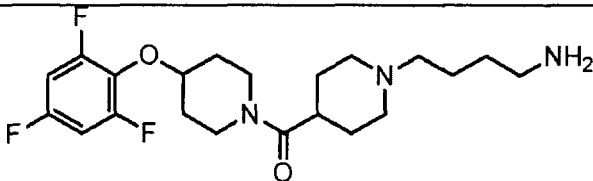
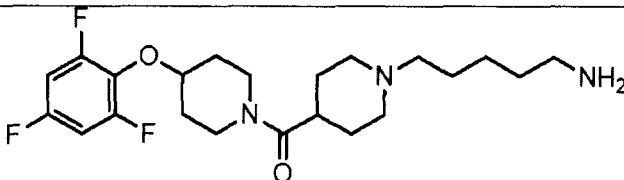
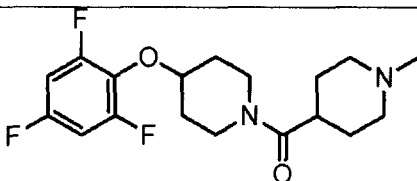
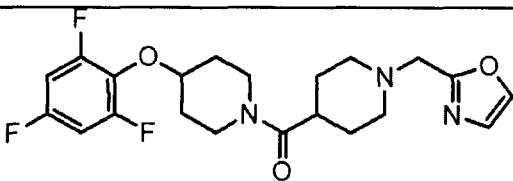
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
183		530
184		545
185		428
186		413
187		457

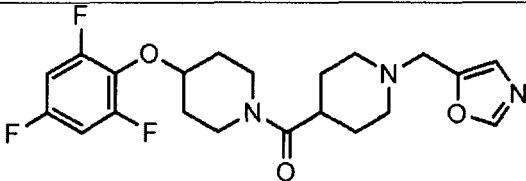
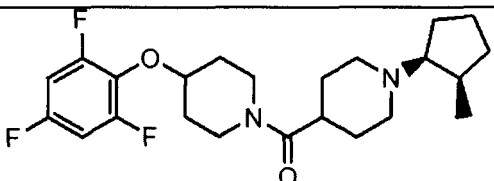
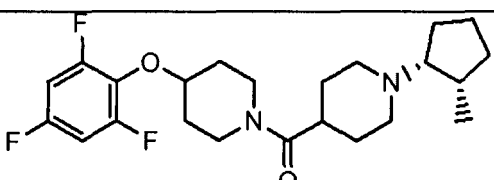
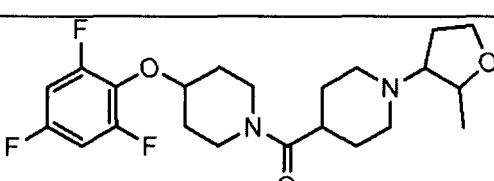
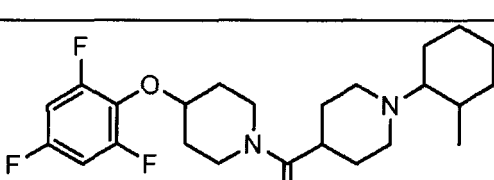
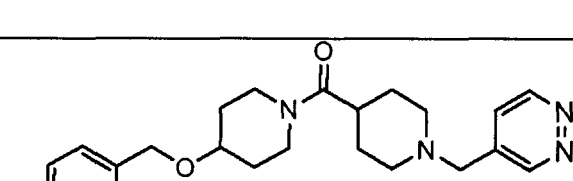
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
188		472
189		498
190		513
191		455
192		430

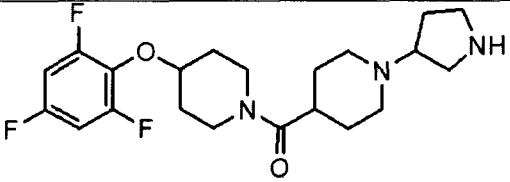
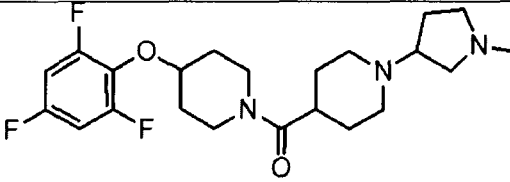
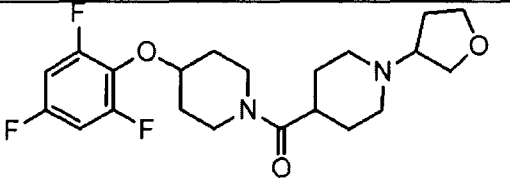
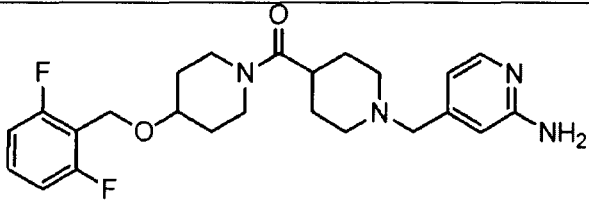
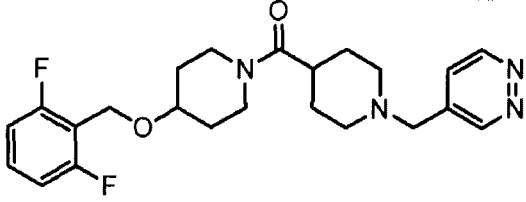
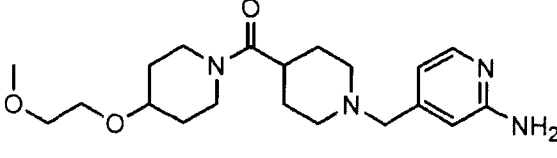
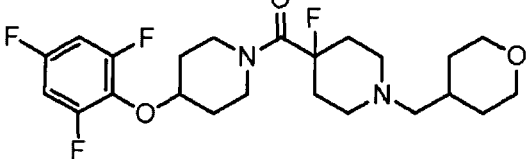
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
193		413
194		445
195		452
196		453
197		465
198		465

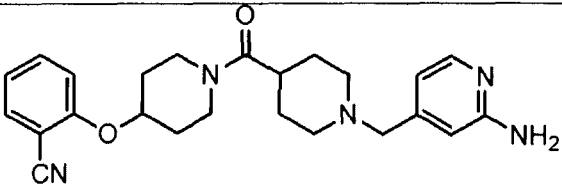
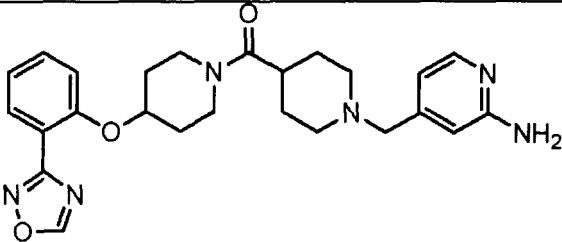
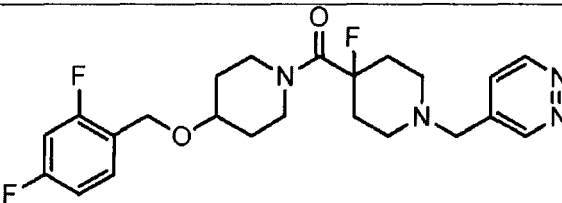
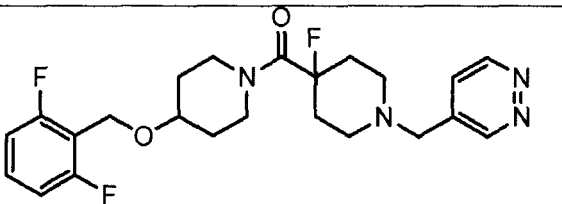
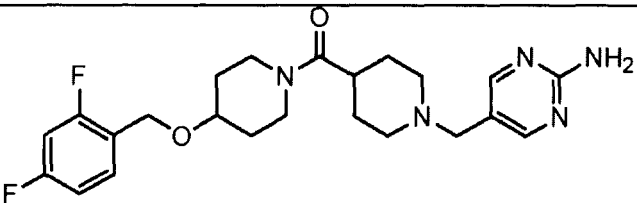
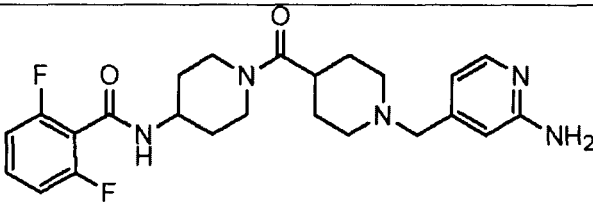
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
199		435
200		540
201		448
202		441
203		540
204		448

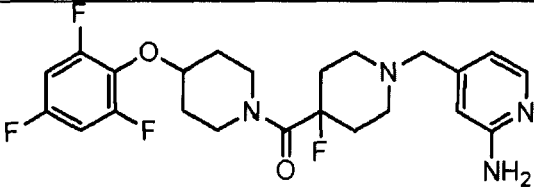
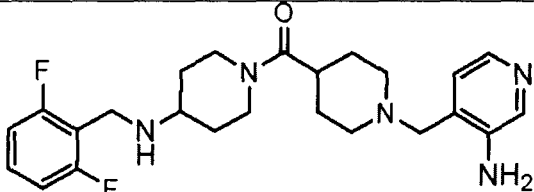
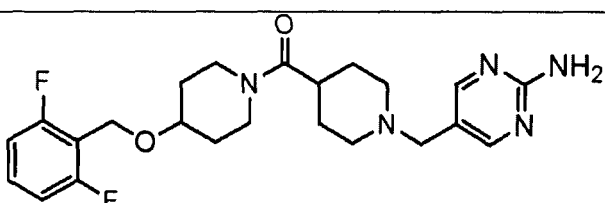
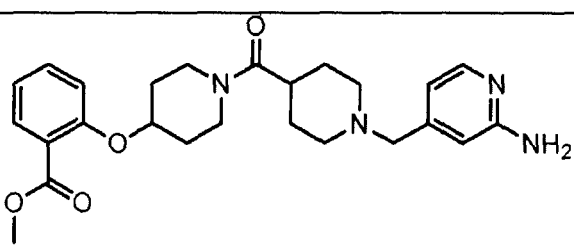
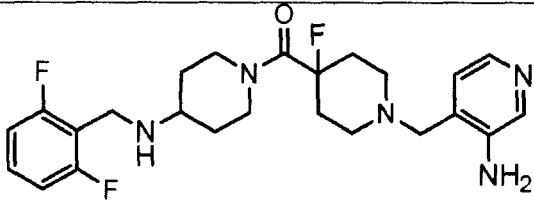
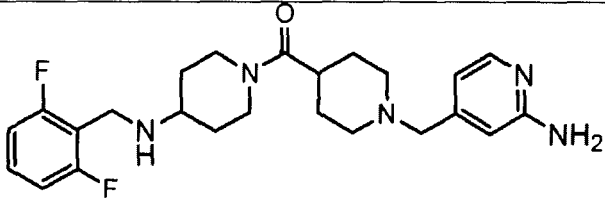
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
205		427
206		526
207		481
208		463
209		466
210*		528

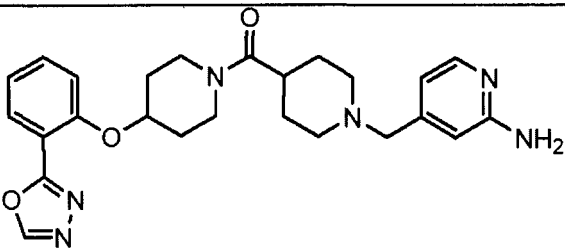
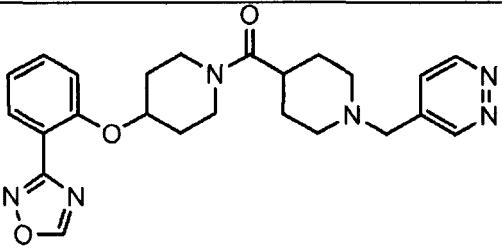
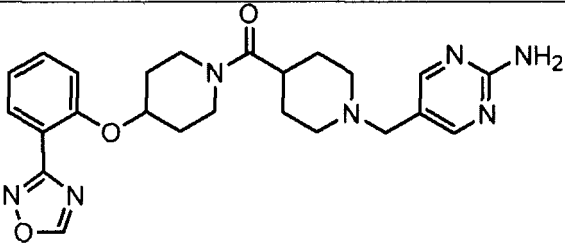
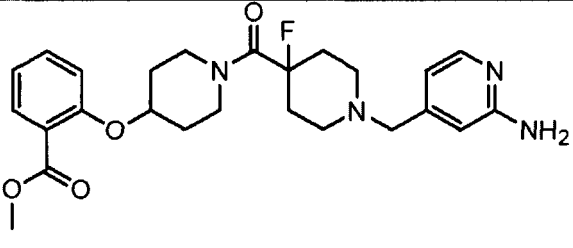
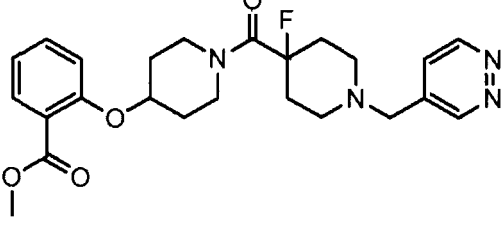
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
211		449
212		464
213*		400
214*		414
215*		428
216*		357
217		424

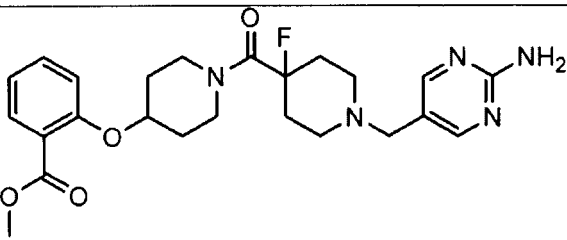
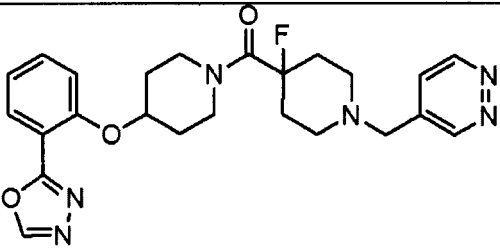
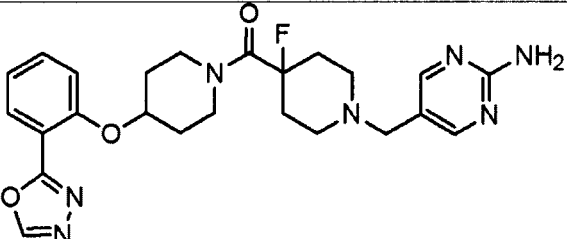
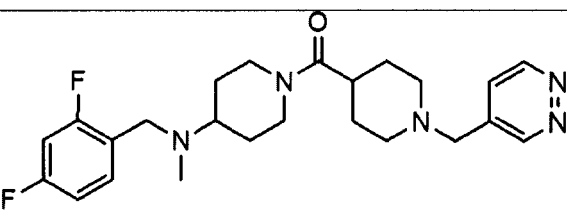
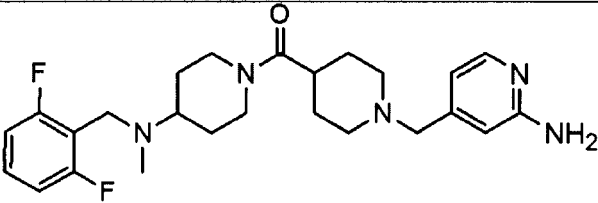
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
218		424
219*		425
220*		425
221*		427
222*		439
223		431

Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
224*		412
225*		426
226*		413
227		445
228		431
229		377
230		459

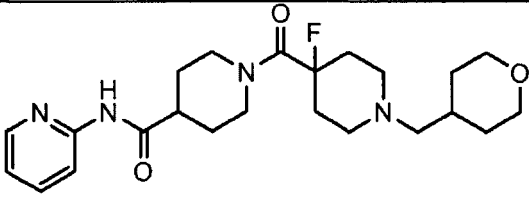
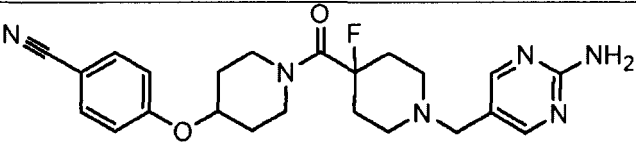
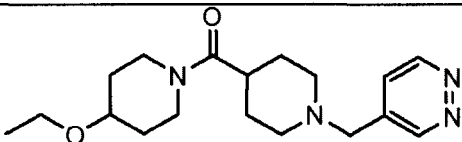
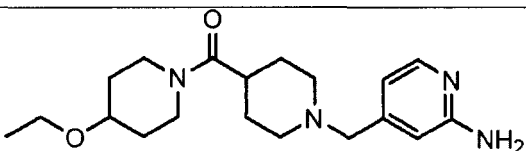
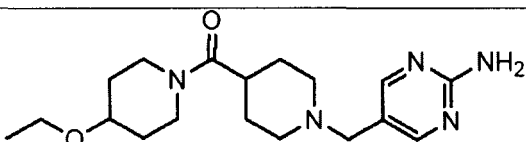
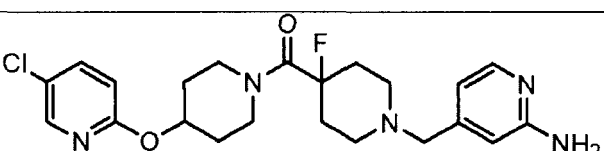
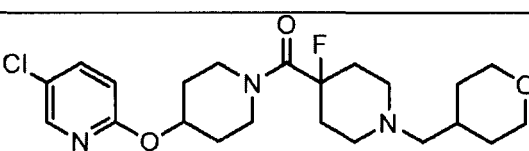
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
231		420
232		463
233		449
234		449
235		445
236		458

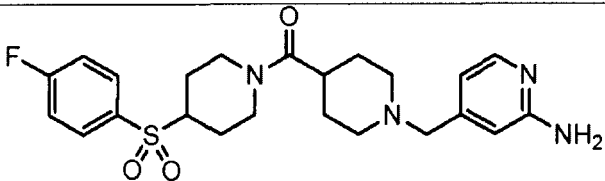
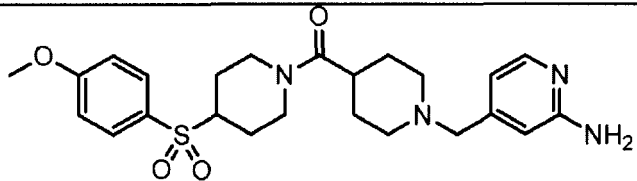
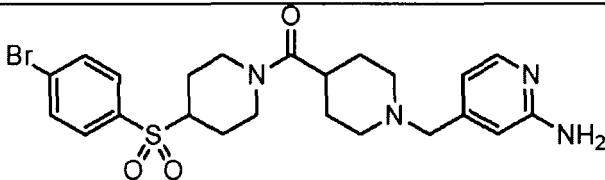
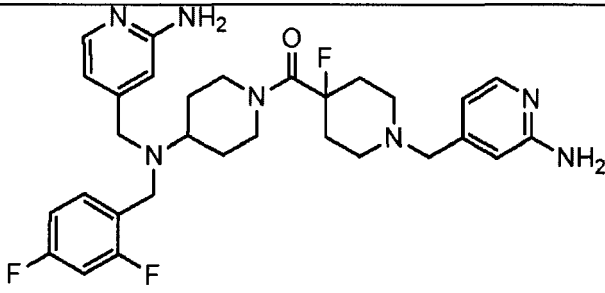
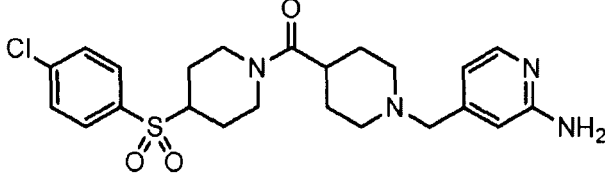
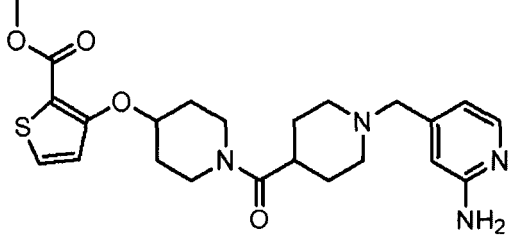
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
237		467
238		444
239		446
240		453
241		462
242		444

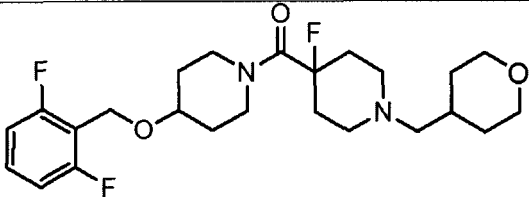
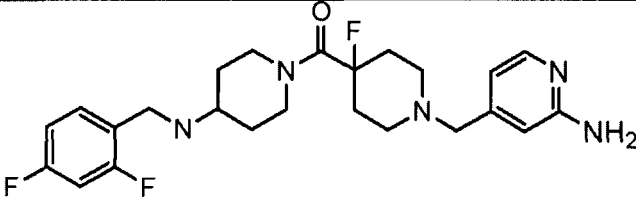
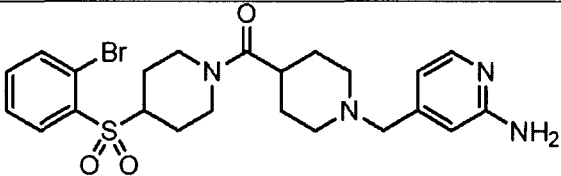
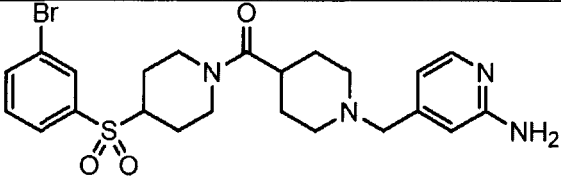
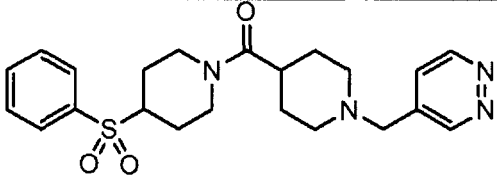
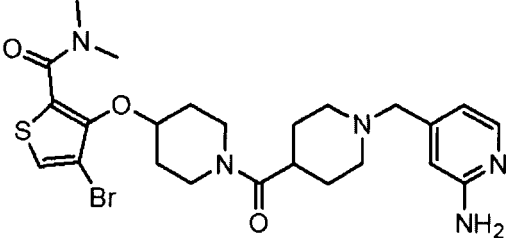
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
243		463
244		449
245		464
246		471
247		457

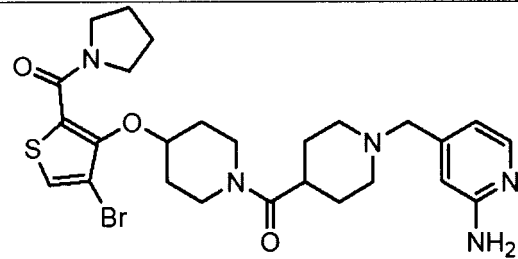
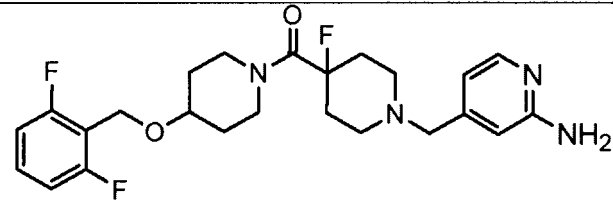
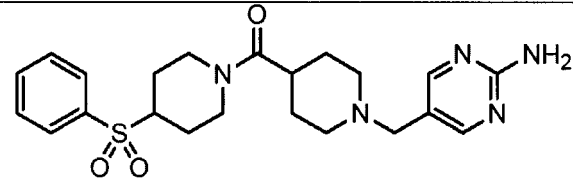
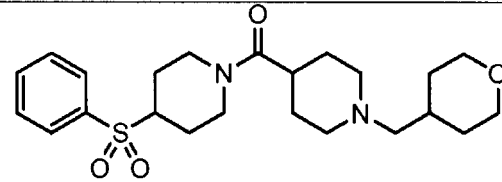
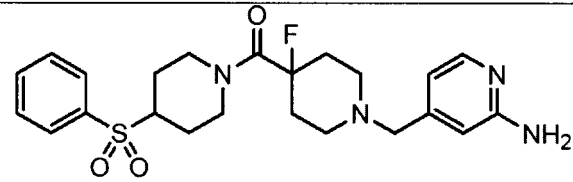
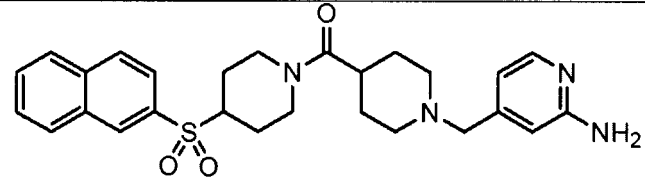
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
248		472
249		467
250		482
251		444
252		458

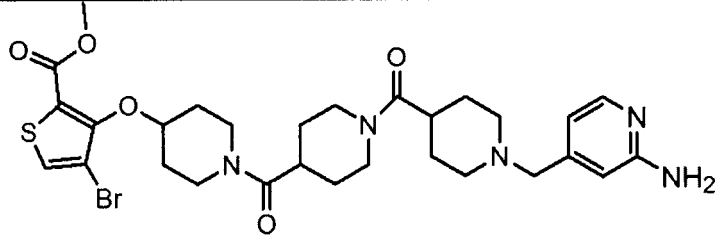
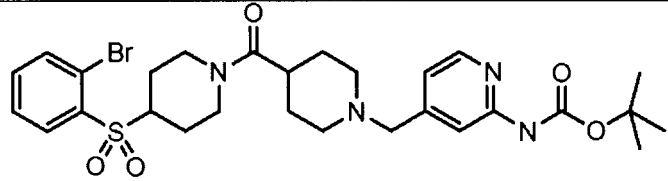
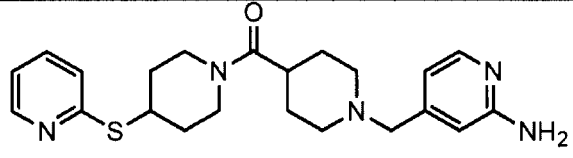
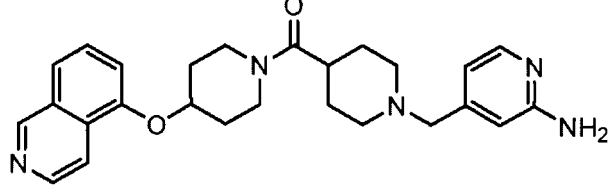
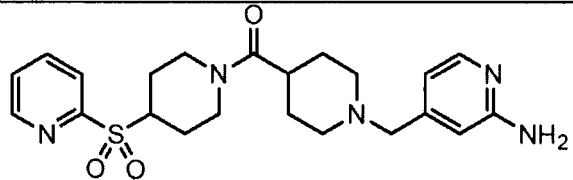
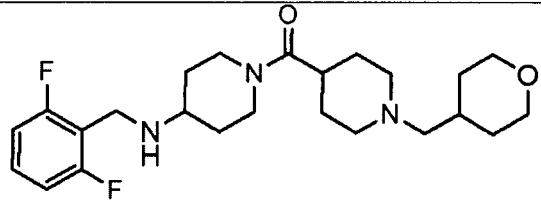
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
253	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3(F)CCN(CC3)COc4ccccc4c5nnoc5</chem>	481
254	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3CCN(CC3)COc4ccc(C#N)cc4</chem>	420
255	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3CCN(CC3)COC</chem>	333
256	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3CCN(CC3)CNc4cc(F)cc(F)c4</chem>	444
257	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3(F)CCN(CC3)C(=O)C4CCN(CC4)COc5ccc(C#N)cc5</chem>	438
258	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3(F)CCN(CC3)C(=O)C4CCN(CC4)COc5ccc(C#N)cc5</chem>	424
259	 <chem>Nc1ccncc1CN2CCN(CC2)C(=O)C3(F)CCN(CC3)C(=O)C4CCN(CC4)COc5ccc(C#N)cc5</chem>	430

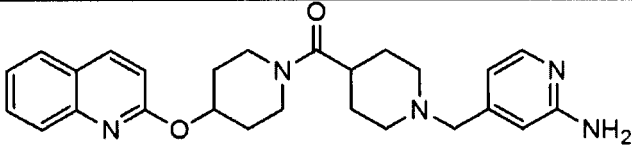
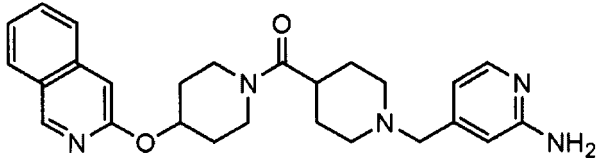
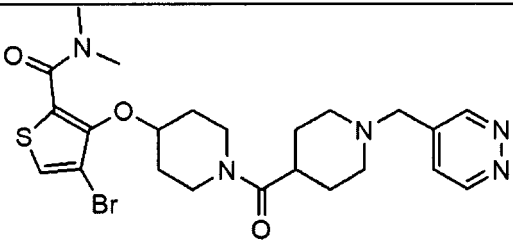
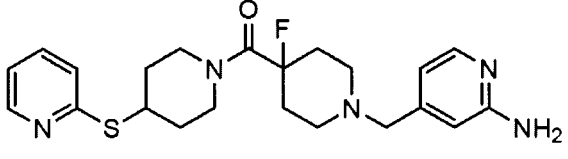
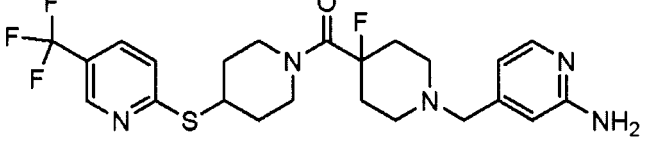
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
260		433
261		439
262		333
263		347
264		348
265		448
266		440

Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
267*		461
268*		473
269*		443
270		568
271*		477
272		459

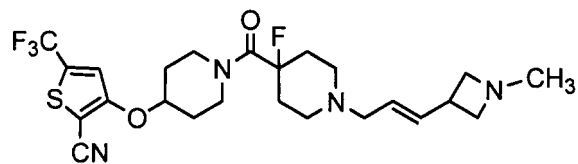
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
273		455
274		462
275		521
276		521
277		429
278		550

Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
279		576
280		463
281		444
282*		435
283*		461
284		493

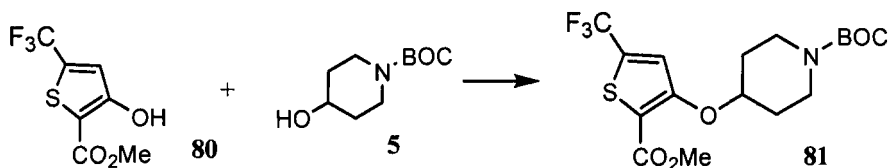
Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
285		648
286*		521
287		412
288		546
289*		444
290		436

Ej. N°	Estructura	MS (M+H)
291		446
292		446
293		536
294		430
295		498
* = Ejemplo de Referencia		

Ejemplo 296



Etapa 1



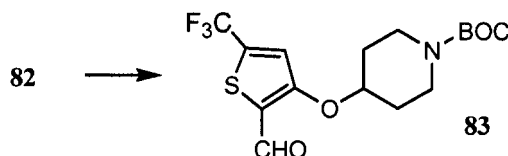
El compuesto 81 se preparó utilizando el procedimiento para la preparación del compuesto 18 en la etapa 2 del Ejemplo 13.

Etapa 2



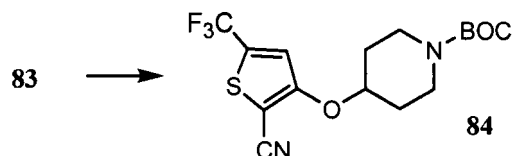
A una solución en agitación del éter 81 (1,56 g, 3,81 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio (11,5 ml, 11,5 mmol) en CH_2Cl_2 . La reacción se continuó durante una noche y la temperatura se incrementó a TA. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró a través de un lecho de Celite de 2,54 cm (1 pulgada), aclarando con CH_2Cl_2 . Las dos capas de filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 1,65 g del alcohol 82 en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3



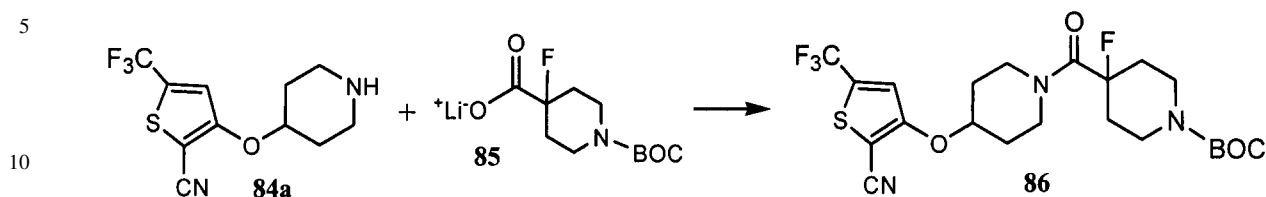
El producto en bruto 82 (1,65 g, 3,81 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml) y se añadió 4-metil-morfolin-N-óxido (1,12 g, 9,56 mmol) seguido de una cantidad catalítica de perrutenato de tetra-propilamonio (TPAP). La reacción se continuó a TA durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 2,54 cm (1 pulgada), aclarando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,07 g del producto 83 (al 74% en las dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 4



El producto 83 (1,07 g, 2,79 mmol) se disolvió en CH_3CN (30 ml). Se añadió ácido hidroxiamin-O-sulfónico (0,95 g, 8,36 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y el calentamiento continuó durante 4 días. Después de la refrigeración a TA, la mezcla se trató con una solución acuosa 1,0 M de NaOH (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (75 ml x 2) y EtOAc (75 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 0,95 g del producto 84 en forma de un sólido de color amarillo brillante.

Etapa 5

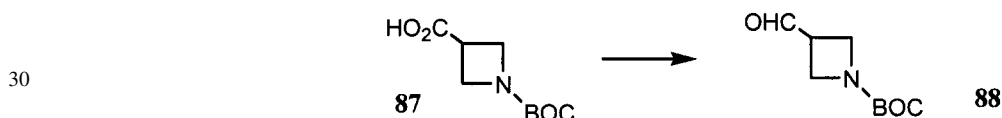


15 El compuesto 84a se preparó a partir del producto 84 utilizando procedimientos análogos a la etapa 3 del ejemplo 13.

La preparación del compuesto 85 se ha descrito previamente en el documento WO 2002032893.

20 El compuesto 86 se preparó a partir del producto 84a siguiendo el procedimiento para la preparación del compuesto 17 en la etapa 1 del Ejemplo 13.

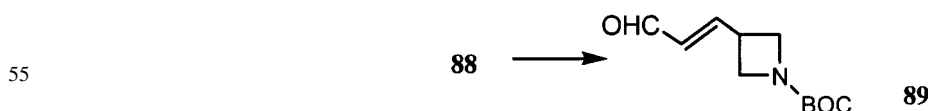
Etapa 6



35 A una solución en agitación del producto 87 (5,00 g, 24,8 mmol) en THF (200 ml) a -20°C se le añadió gota a gota una solución de complejo de borano-THF 1,0 M en THF (50 ml, 50 mmol). El baño de refrigeración se retiró después de 2 h. La reacción se continuó durante una noche. La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de NH₄Cl enfriada con hielo (400 ml). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 4,87 g de N-Boc-3-hidroximetil-1-azetidina.

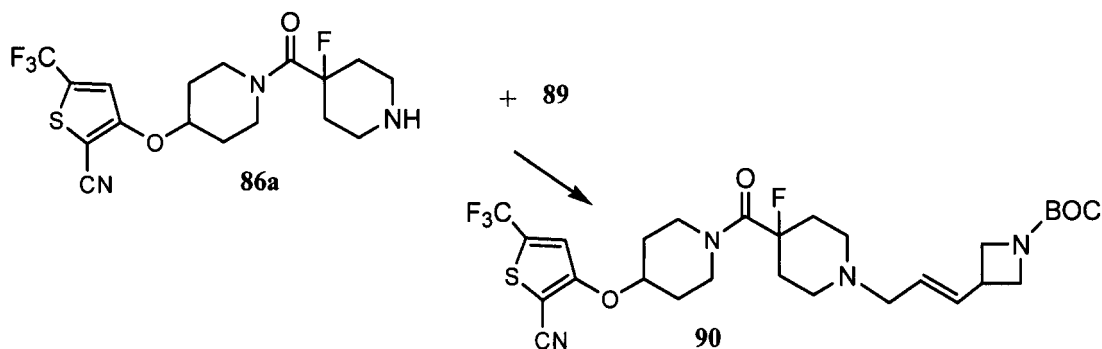
40 La N-Boc-3-hidroximetil-1-azetidina se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (14,2 g, 33,48 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 día. Se le añadió éter (300 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa 1,0 M de NaOH (100 ml x 3) y salmuera (100 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con éter (100 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se filtraron a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar 3,51 g (al 76% durante las dos etapas) del producto 88 en forma un aceite de color amarillo claro.

Etapa 7



60 El producto 88 (3,51 g, 18,91 mmol) se disolvió en THF (100 ml). Se añadió aldehído de trifenilfosforanilideno (11,51 g, 37,82 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días, después se filtró a través de un lecho de Celite, aclarando con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro, purificado por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH (400:1, 200:1, 135:1, v/v). La retirada de los disolventes proporcionó 1,86 g (47%) del producto 89 en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 8

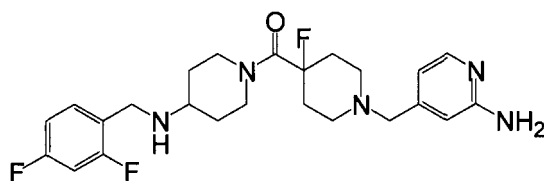


El compuesto 86a se preparó a partir del producto 86 utilizando el procedimiento que se ha descrito para la conversión del compuesto 18 en el 19 en la etapa 3 del Ejemplo 13. El compuesto 86a se convirtió en el producto 90 utilizando el procedimiento que se ha descrito para la conversión del compuesto 19 al 20 en la etapa 4 del Ejemplo 13.

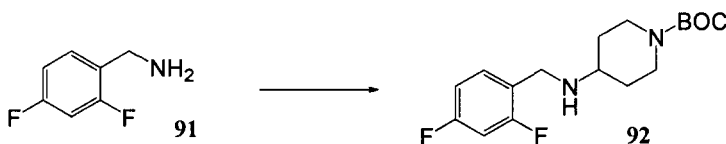
Etapa 9

El producto 90 (58 mg, 0,097 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se enfrió en un baño a -20°C . Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (35 μl , 0,25 mmol). La reacción se continuó durante 4 h y la temperatura se incrementó a 0°C . Se añadió una solución acuosa 1,0 M de NaOH (20 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 57 mg del intermedio desprotegido en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. Este intermedio se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se trató con formalina (0,1 ml, 1,34 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (60 mg, 0,28 mmol). Se añadieron dos gotas de AcOH. La reacción se continuó durante una noche y se inactivó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada (30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo, purificado por TLC preparativa (CH_2Cl_2 - NH_3 7 N en MeOH = 20:1, v/v) para proporcionar 13 mg (26,5%) del compuesto del título en forma de un sólido casi incoloro ($\text{MH}^+ = 515,3$).

Ejemplo 297



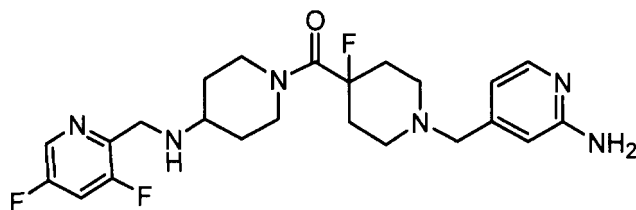
Etapa 1



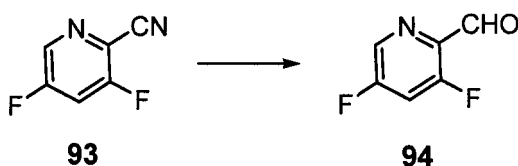
El compuesto 92 se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 37 en la etapa 1 del Ejemplo 20.

El compuesto 92 se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito para el Ejemplo 23, excepto que se utilizó N-Boc-2-aminopiridin-4-carbaldehído en lugar de piridazin-4-carbaldehído.

Ejemplo 298

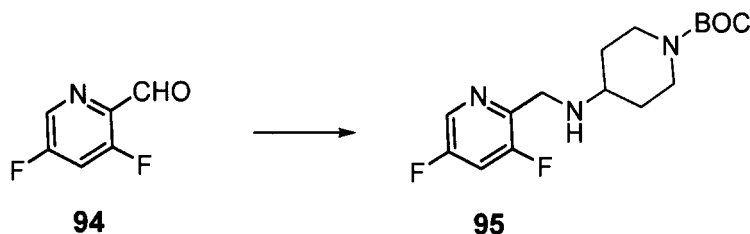


Etapa 1



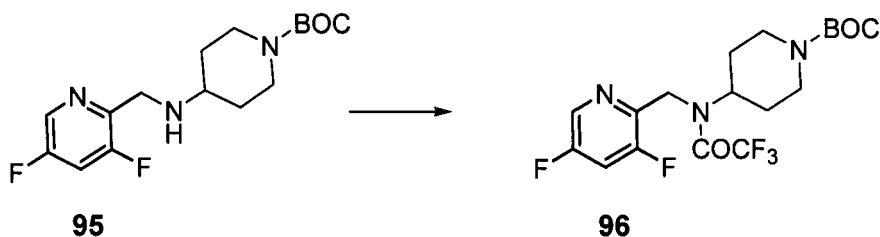
A una solución a -78°C de la 2-ciano-3,5-difluoropiridina **93** (1,75 g; 12,5 mmol) en 20 ml de THF se le añadieron 20,6 ml de una solución al 20% en peso de tolueno DIBAL (25,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78°C seguido de la agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con EtOAc, seguido de NH_4Cl acuoso, seguido de una solución acuosa de tartrato sódico potásico. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2) para producir 340 mg del aldehído **94** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2



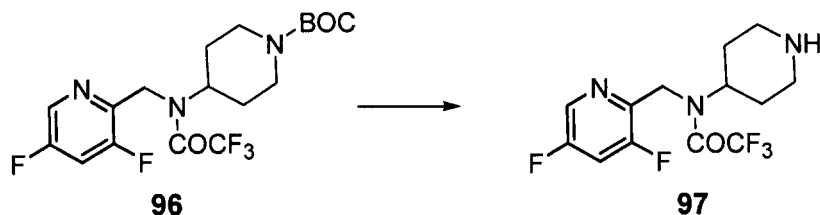
Una mezcla del aldehído **94** (340 mg; 2,38 mmol), 4-amino-N-Boc-piperidina (400 mg; 2,00 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (848 mg; 4,00 mmol) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a tratamiento con NaHCO_3 acuoso-extracción con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para producir 620 mg de la amina **95**.

Etapa 3



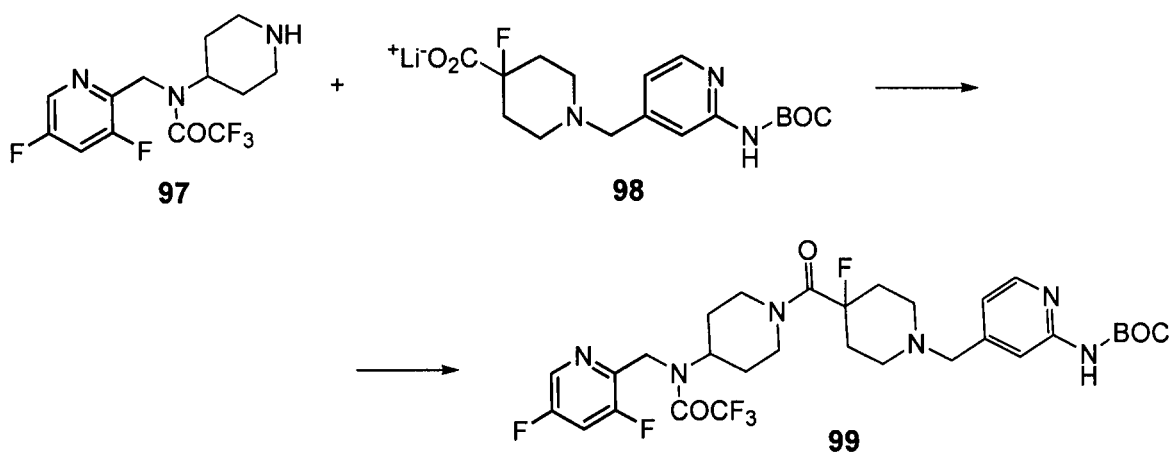
A una solución de la amina **95** (620 mg; 1,90 mmol) en 25 ml de CH_2Cl_2 se le añadieron TFAA (0,54 ml; 3,82 mmol) y trietilamina (0,8 ml; 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se diluyó con agua, se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La cromatografía ultrarrápida produjo 600 mg del producto **96** en forma de un aceite transparente.

Etapa 4



La amina Boc protegida 96 se agitó en TFA al 20%/CH₂Cl₂ durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró TFA al vacío y el residuo se sometió a tratamiento de NaHCO₃ acuoso-extracción con CH₂Cl₂ para producir 426 mg de la amina 97 en forma de un sólido de color blanco.

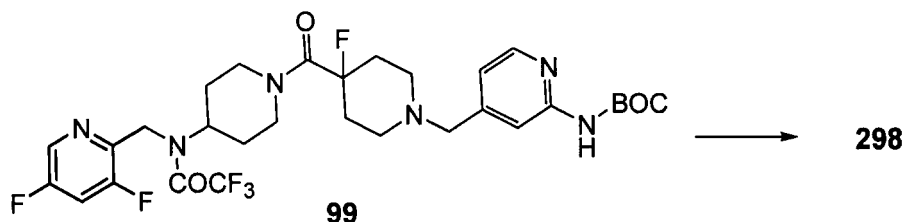
Etapa 5



El compuesto 98 se preparó como se describe en el documento WO 2002032893, en las etapas 1-4 del Ejemplo 3.

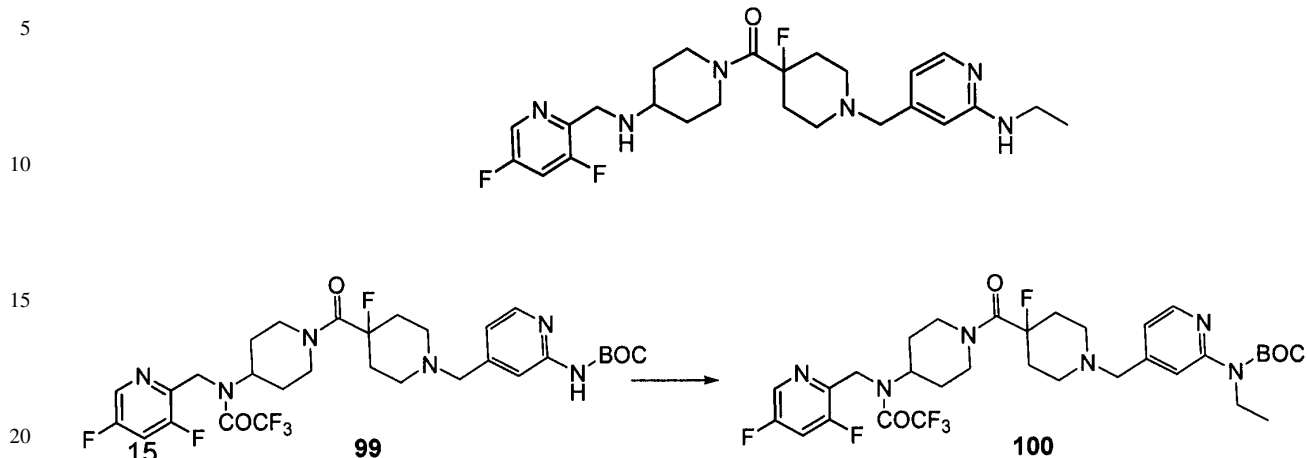
Una mezcla de la amina 97 (227 mg; 0,70 mmol), sal de litio de ácido 98 (303 mg; 0,84 mmol), EDC (201 mg; 1,05 mmol), HOBT (142 mg; 1,05 mmol) y trietilamina (0,24 ml; 1,75 mmol) en 6 ml de DMF se agitó durante una noche a 65°C. Se retiró DMF al vacío, el residuo se repartió entre NaOH acuoso 1 N y CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (NH₃ al 1-2% 2,3 M en MeOH/CH₂Cl₂) para producir 210 mg del producto 99 en forma de un aceite transparente.

Etapa 6



La amina Boc protegida 99 se agitó en TFA al 20%/CH₂Cl₂ durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró TFA al vacío y el residuo se sometió a tratamiento de NaHCO₃ acuoso-extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se concentró y el residuo se trató con NH₃ 7 M en MeOH durante una noche a 90°C. La cromatografía ultrarrápida (NH₃ al 1-2% 2,3 M en MeOH/CH₂Cl₂) produjo 110 mg del compuesto del título del Ejemplo 298. MH⁺ = 463.

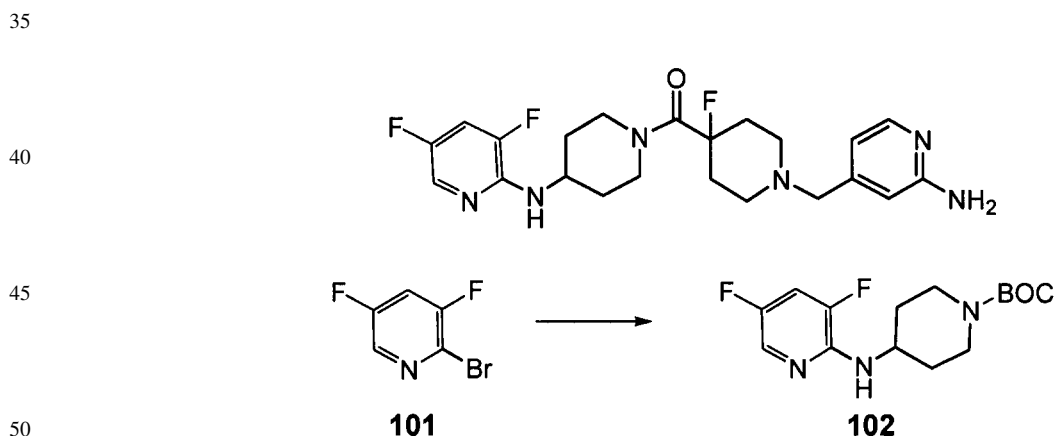
Ejemplo 299



A una solución de la amina 99 (186 mg; 0,28 mmol) en 5 ml de THF se le añadieron 0,025 ml (0,31 mmol) de yoduro de etilo y 17 mg (0,70 mmol) de NaH. Se observó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante una noche, se diluyó con agua, se neutralizó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó y se concentró para producir 180 mg de 100 en forma de un aceite transparente.

El compuesto 100 se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 299 utilizando los mismos procedimientos que en la etapa 6 de Ejemplo 298. MH⁺ = 491.

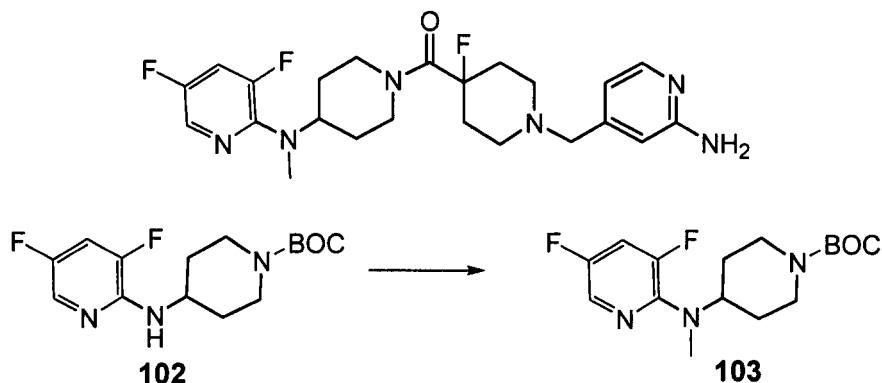
Ejemplo 300



A una solución de la bromopiridina 101 (2,00 g; 10,3 mmol) en 30 ml de tolueno se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,94 g; 1,0 mmol), PBu₃ (0,33 g; 1,65 mmol) *tert*-butoxido sódico (1,48 g; 15,5 mmol) seguido de 4-amino-N-Boc-piperidina (3,10 g; 15,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite. El filtrado se sometió a tratamiento acuoso-extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-0,5%/CH₂Cl₂) para producir 2,21 g del producto 102 en forma de un sólido de color amarillo.

El compuesto 102 se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 300 utilizando los mismos procedimientos que los que se han descrito para las etapas 4-6 en el Ejemplo 298. MH⁺ = 449.

Ejemplo 301

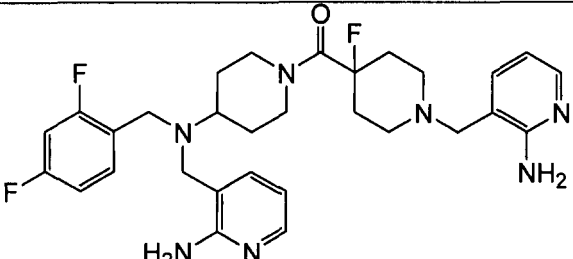
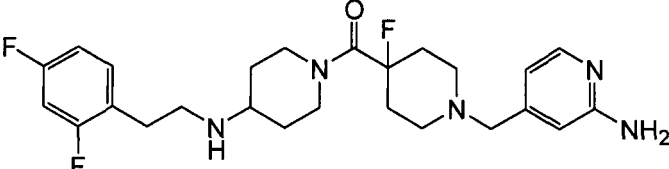
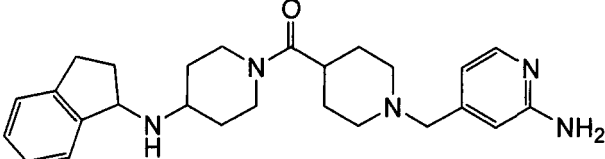
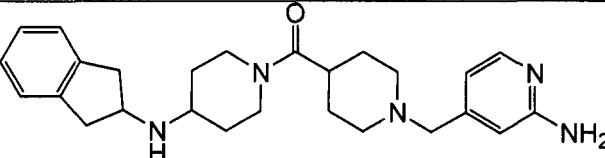
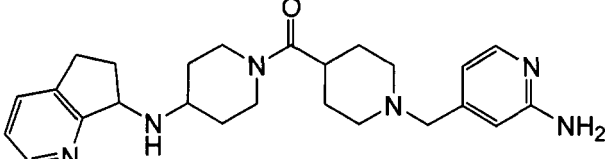
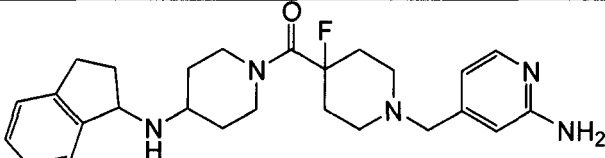
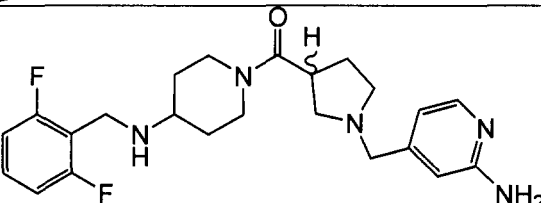


A una solución de la amina 102 (150 mg; 0,48 mmol) en 4 ml de DMF se le añadieron NaH (29 mg; 1,2 mmol) y yoduro de metilo (45 μ l; 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró DMF al vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para producir 160 mg del producto 103 en bruto en forma de un aceite de color pardo, que se usó directamente.

El compuesto 103 se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 301 utilizando los mismos procedimientos que los que se han descrito para las etapas 4-6 en el Ejemplo 298. $\text{MH}^+ = 463$.

Utilizando los diversos procedimientos que se han descrito anteriormente se prepararon los siguientes compuestos:

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺
302		458
303		564
304		476
305		462

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺
306		568
307		476
308		434
309		434
310		435
311		452
312		430

55 Procedimiento General para Ensayo de Unión a Receptor H₃

La fuente de los receptores H₃ en este experimento fue el cerebro de cobaya. Como alternativa, la fuente de los receptores H₃ fue receptor humano recombinante, expresado en células HEK-293 (riñón embrionario humano).

60 Los animales pesaban 400-600 g. El tejido celular se homogeneizó con una solución de Tris 50 mM, pH 7,5. La concentración final de tejido en el tampón de homogeneización era del 10% p/v. Los homogenatos se centrifugaron a 1.000 x g durante 10 min con el fin de retirar las acumulaciones de tejido y desechos. Después, los sobrenadantes resultantes se centrifugaron a 50.000 x g durante 20 min con el fin de sedimentar las membranas, que después se lavaron tres veces en tampón de homogeneización (50.000 x g durante 20 min. cada una). Las membranas se congelaron y se almacenaron a -70°C hasta que se necesitaron.

Todos los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO y después se diluyeron en el tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,5) de modo que la concentración final fue de 2 μ g/ml con 0,1% de DMSO. Después, las membranas (400 μ g de proteína, 5 μ g en el caso de receptor humano recombinante) se añadieron a los tubos de reacción. La reacción se inició mediante la adición de [3H]R- α -metil histamina 3 nM (8,8 Ci/mmol) o de [3H]N α -metil histamina 3 nM (80 Ci/mmol) y se continuó bajo incubación a 30°C durante 30 min. El ligando unido se separó del ligando no unido mediante filtración, y la cantidad de ligando radioactivo unido a las membranas se cuantificó mediante espectrometría de centelleo líquido. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado y el error típico fue siempre inferior al 10%. Los compuestos que inhibieron más del 70% de la unión específica de ligando radioactivo al receptor se diluyeron en serie para determinar una K_i (nM).

Los compuestos de fórmula I poseen una K_i dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10000 nM. Los compuestos preferidos de fórmula I poseen una K_i dentro del intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 100 nM. Los compuestos más preferidos de fórmula I poseen una K_i dentro del intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 20 nM. El compuesto del Ejemplo 11 posee una K_i de 0,2 nM en el ensayo de receptor de cobaya, mientras que el compuesto del Ejemplo 256 posee una K_i de 0,7 nM en el ensayo de receptor humano recombinante.

En esta memoria descriptiva, la expresión “al menos un compuesto de fórmula I” significa que pueden utilizarse de uno a tres compuestos diferentes de fórmula I en una composición farmacéutica o método de tratamiento. Preferiblemente, se utiliza un compuesto de fórmula I. Análogamente, “al menos un antagonista del receptor H_1 ” o “al menos uno de otros compuestos (o agente) para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de déficit de cognición” significa que pueden usarse de uno a tres antagonistas de H_1 u otros compuestos diferentes en una composición farmacéutica o método de tratamiento. Preferiblemente, en las combinaciones se utiliza un antagonista de H_1 o uno de otros compuestos para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de déficit de cognición.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de elaboración para varias composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *The Science and Practice of Pharmacy*, Edición 20^{ma}, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse soluciones de agua o de agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida, ya sea para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden suministrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio, que son convencionales en la técnica para este propósito.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias adecuadamente dimensionadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o regularse desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 75 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la condición que se esté tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular se encuentra dentro de la experiencia de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico encargado de la administración teniendo en cuenta factores tales como la edad, condición y tamaño del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se estén tratando. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede tener un intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 75 mg/día, en dosis divididas de dos a cuatro.

Cuando la invención comprende una combinación de compuestos antagonistas de H_3 y antagonistas de H_1 , los dos componentes activos pueden co-administrarse simultánea o secuencialmente, o puede administrarse una sola composición farmacéutica que comprende un antagonista de H_3 y un antagonista de H_1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden administrarse individual o conjuntamente en cualquier forma de dosificación convencional tal como una cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, pulverización nasal, etc. La dosificación del antagonista de H_1 puede determinarse a partir de material publicado, y los componentes individuales son preferiblemente inferiores a las dosificaciones individuales recomendadas debido al efecto ventajoso de la combinación.

Cuando se van a administrar composiciones farmacéuticas separadas de antagonistas de H_3 y H_1 , éstas pueden proporcionarse en un kit que comprende en un solo envase, un recipiente que comprende un antagonista de H_3 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un recipiente separado que comprende un antagonista de H_1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando los antagonistas de H_3 y H_1 presentes en cantidades tales que la combinación sea terapéuticamente eficaz. Es ventajoso un kit para la administración de una combinación cuando, por ejemplo, los componentes deben administrarse en intervalos de tiempo diferentes o cuando se encuentran en diferentes formas de dosificación.

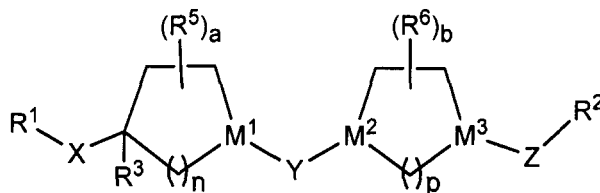
Análogamente, cuando la invención comprende una combinación de antagonista de H_3 y al menos uno de otros compuestos para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, trastornos de déficit de cognición, NAFLD, esteatosis hepática, NASH, cirrosis o carcinoma hepatocelular, los dos componentes activos pueden co-administrarse simultánea o secuencialmente, o puede administrarse una sola composición farmacéutica que comprende un antagonista de H_3 y otro compuesto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden administrarse individual o conjuntamente en cualquier forma de dosificación convencional tal como una cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, pulverización nasal, etc. La dosificación del otro compuesto para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de deficiencia de cognición puede determinarse a partir de material publicado, y puede tener un intervalo de 1 a 1000 mg por dosis.

Cuando se van a administrar composiciones farmacéuticas separadas que comprenden un antagonista de H_3 y al menos uno de otros compuestos para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico o trastornos de déficit de cognición, éstas pueden proporcionarse en un kit que comprende en solo un envase, un recipiente que comprende un antagonista de H_3 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un recipiente o recipientes separados que comprenden al menos uno de otro compuesto para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, trastornos de déficit de cognición, NAFLD, esteatosis hepática, NASH, cirrosis o carcinoma hepatocelular en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando los antagonistas de H_3 y los otros compuestos de la presente invención en cantidades tales que la combinación sea terapéuticamente eficaz. Es ventajoso un kit para la administración de una combinación cuando, por ejemplo, los componentes deben administrarse en intervalos de tiempo diferentes o cuando se encuentran en diferentes formas de dosificación.

Mientras que la presente invención se ha descrito en conjunción con las realizaciones específicas establecidas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos en la materia. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

a es 0, 1 ó 2;

b es 0, 1 ó 2;

n es 2;

p es 2;

M¹ es N;

M² es CH o CF;

M³ es N;

Y es -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH₂)_q-, -C(=NOR⁷)- o -SO₁₋₂-;

q es 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que cuando M¹ y M² son los dos N, q es 2, 3, 4 ó 5;

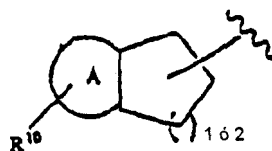
X es -N(R⁴)-, -N(R⁴)-CH(R¹⁹)-, -CH(R¹⁹)-N(R⁴)-, -CH(R¹⁹)CH(R¹⁹)N(R⁴)-, -(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-, -O-(CH₂)₂-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-(CH₂)₃-C(O)-N(R⁴)-, -(CH₂)_t-N(R⁴)-C(O)-, -C(O)-N(R⁴)-CH₂-, -(CH₂)_t-N(R¹⁸)C(O)N(R¹⁹)-, -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁹)-(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-OC(O)N(R¹⁹)-, -N(R¹⁹)C(O)O-, -O-, -OCH₂-, CH₂O-, -OC(O)-, -C(O)O-, OCH(R¹⁹)-, -CH(R¹⁹)O- o -S-;

r es 0, 1, 2 ó 3;

t es 0 ó 1;

Z es -CH₂;

R¹ es H, R¹⁰-alquilo, R¹⁰-cicloalquilo, R¹⁰-arilo, R¹⁰-monoheteroarilo, R¹⁰-heterocicloalquilo, o un grupo de la fórmula:



donde el anillo A es un anillo monoheteroarilo, teniendo dicho anillo monoheteroarilo o monoheteroarilo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico aromático que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ es R¹⁶-arilo, R¹⁶-heteroarilo, R¹⁶-cicloalquilo o R¹⁶-heterocicloalquilo;

R³ es H, alquilo, R²¹-arilo, -R²²-cicloalquilo, R²²-heterocicloalquilo, R²¹-heteroarilo o -C(O)NH₂;

R⁴ es H, alquilo, haloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁶-heteroarilo, R¹⁸-arilalquilo, -C(O)R¹² o -SO₂R₁₃;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo alquilo, -OH, alcoxi, haloalquilo y -CN;

o dos sustituyentes R⁵ en el mismo átomo de carbono o dos sustituyentes R⁶ en el mismo átomo de carbono forman =O;

R⁷ es H, alquilo, haloalquilo, R¹⁰-arilo o R¹⁰-heteroarilo;

5 cada R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo;

10 R¹⁰ es 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, R^{10'}-cicloalquilo, -OH, alcoxi, R^{10'}-arilo, R^{10'}-arilalquilo, R^{10'}-heteroarilo, R^{10'}-heterocarilalquilo, R¹⁰-ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)₂, -NHC(O)R¹¹, -NHC(O)-alcoxialquil-, -NHC(O)-CH₂-NHC(O)CH₃, -NHSO₂R¹¹, -CH(=NOR¹⁹), -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂CF₃ y -CN;

15 cada R^{10'} es 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, cicloalquilo, -OH, alcoxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)₂, -NHC(O)R¹¹, -NHC(O)-alcoxialquil-, NHC(O)-CH₂-NHC(O)CH₃, -NHSO₂R¹¹, -CH(=NOR¹⁹), -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂CF₃ y -CN;

20 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-heteroarilo, R¹⁸-arilalquilo, R¹⁸-cicloalquilo y R¹⁸-heterocicloalquilo;

R¹² es alquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-heteroarilo o R¹⁸-heterocicloalquilo;

R¹³ es alquilo, R¹⁸-arilo o alquilsulfonilalquilo;

25 R¹⁶ es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, R¹⁰-cicloalquilo, -OH, alcoxi, hidroxialquilo, R¹⁰-arilo, R¹⁰-heteroarilo, R¹⁰-heterocicloalquilo, R¹⁰-ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -CO₂R¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -alquilen-N(R¹⁷)₂, -CON(R¹⁷)₂, -NHC(O)R¹⁷, -NHC(O)OR¹⁷, -NHSO₂R¹⁷, -SO₂N(R¹⁷)₂ y -CN;

30 cada R¹⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-heteroarilo, R¹⁸-cicloalquilo y R¹⁸-heterocicloalquilo;

35 R¹⁸ es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, -NO₂, -CN y -alquilen-N(R¹⁷)₂;

cada R¹⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

40 R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo;

R²¹ es 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, -OH, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NO₂, -CN, -C(O)N(R¹⁹)₂ y -N(R¹⁹)₂; y

45 R²² es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, -OH, alcoxi, haloalquilo, -NO₂ y -CN-.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es R¹⁰-arilo o R¹⁰-heteroarilo.

50 3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R¹ es R¹⁰-fenilo o R¹⁰-piridilo y R¹⁰ es 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo, halo, -CF₃, -CHF₂ y -CN.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que cada uno de a y b es independientemente 0 ó 1.

55 5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Y es -C(=O)-.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es un R¹⁶-heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un R¹⁶-heterocicloalquilo de 4, 5 ó 6 miembros.

60 7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que R² es R¹⁶-piridilo, R¹⁶-pirimidilo, R¹⁶-piradazinilo; R¹⁶-oxazolilo o R¹⁶-tiazolilo y R¹⁸ es 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre H, -NH₂, -NHCH₃ y CH₃, o R² es R¹⁶-tetrahidropiranilo o R¹⁶-azetidínilo y R¹⁶ es 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H y CH₃.

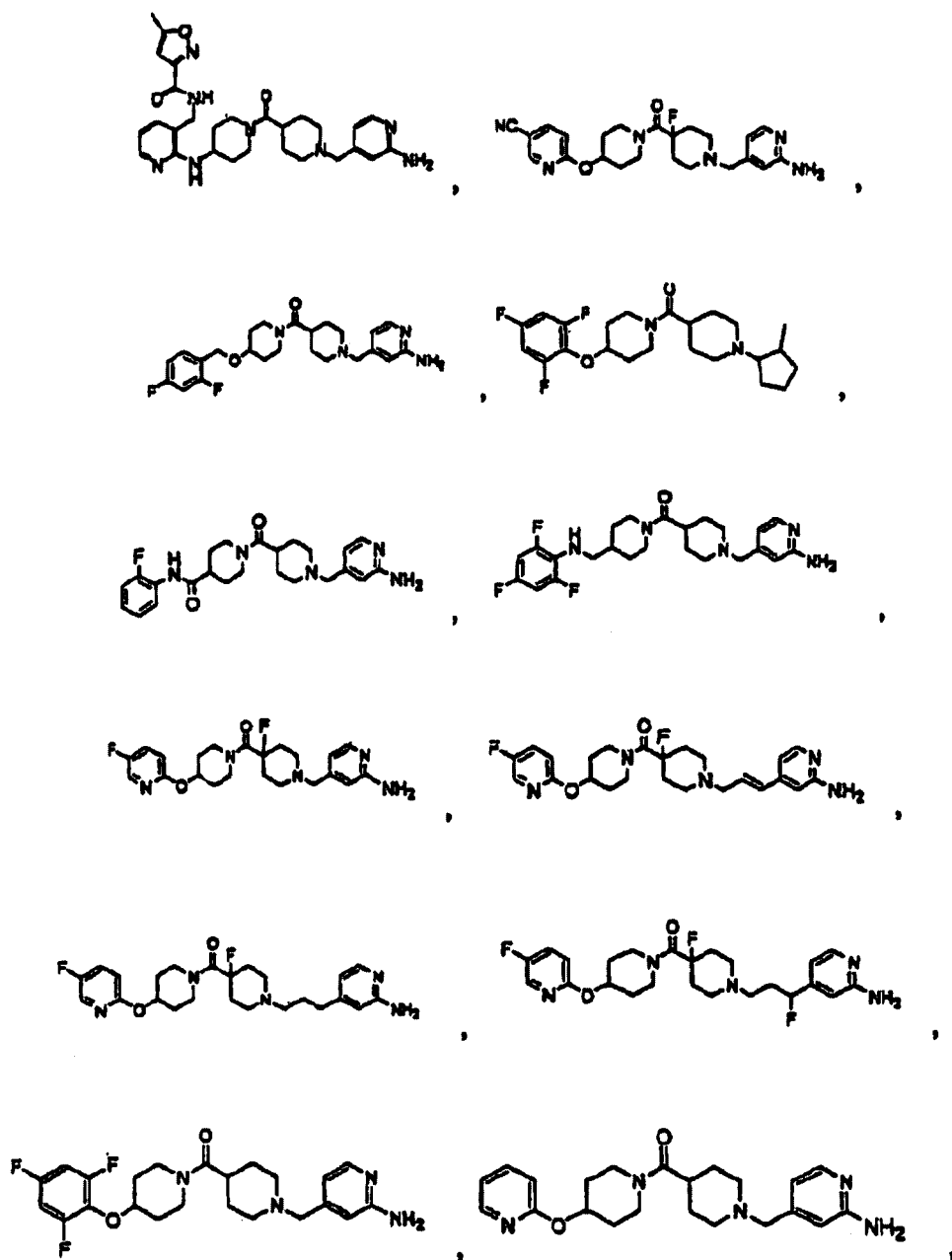
65 8. Un compuesto de la reivindicación 7 en el que R² es 2-amino-piridilo, 2-amino-oxazolilo, 2-amino-tiazolilo, 1-metil-azetidínilo o tetrahidropiranilo.

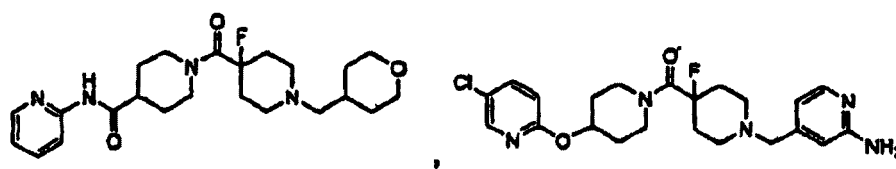
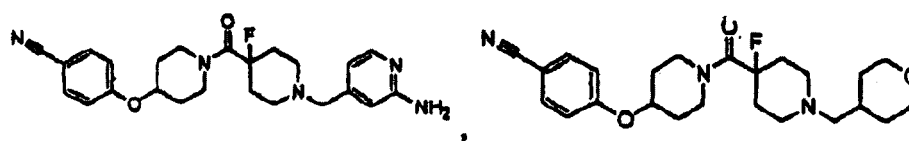
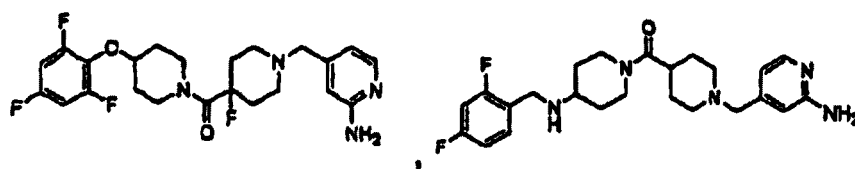
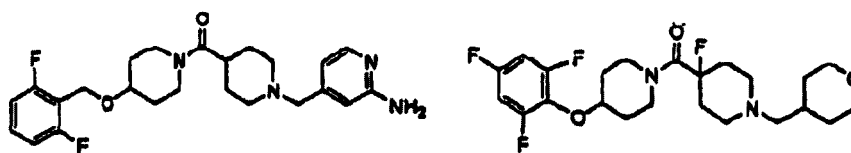
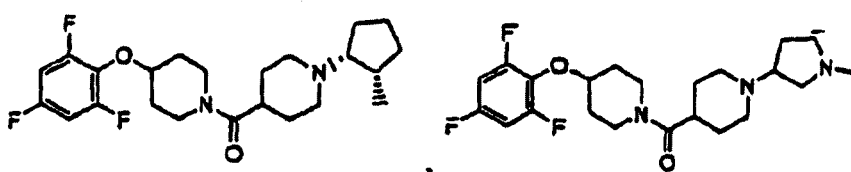
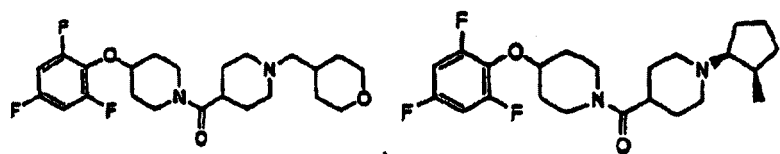
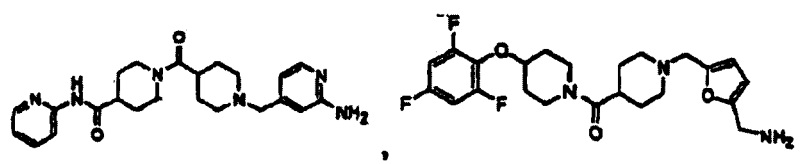
9. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es -NR⁴-, -NR⁴CH₂-, -O-, -OCH₂-, -NR⁴C(O)-, -C(O)NR⁴-, -S- o -SO₂-, y R⁴ es H, alquilo o -C(O)R¹², donde R¹² es alquilo o arilo.

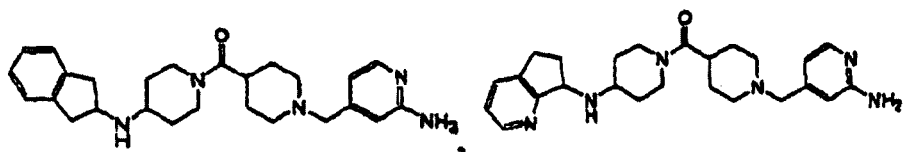
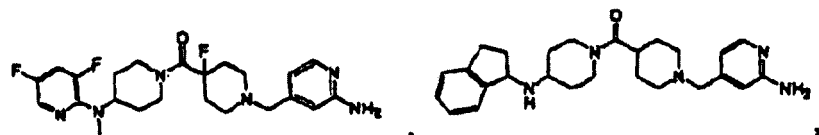
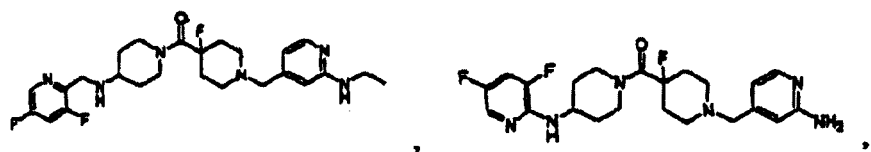
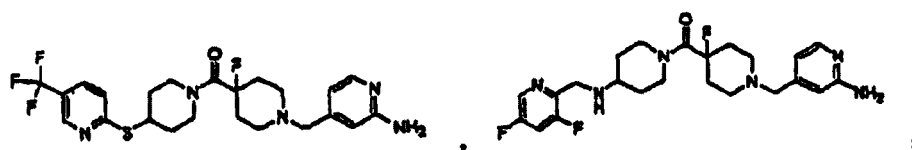
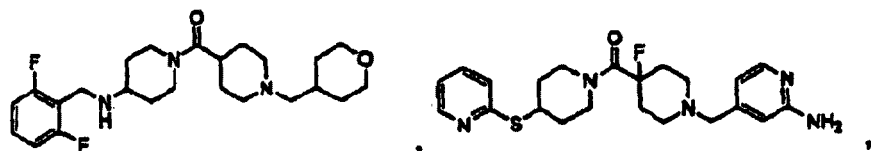
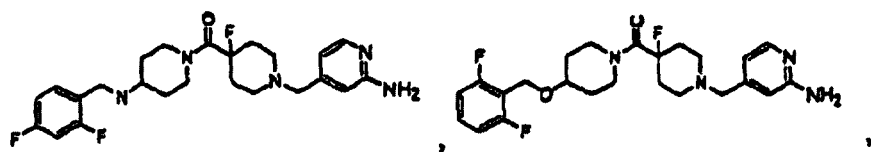
10. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que X es -O-, -NR⁴- o -S- y R⁴ es H o alquilo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es H, arilo o -C(O)NH₂.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:







13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente eficaz.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper- e hipo-motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, síndrome metabólico, obesidad, trastornos del sueño, hipo- e hiperactividad del sistema nervioso central, trastornos de déficit de cognición, enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, carcinoma hepatocelular y migrañas.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que se tratan las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alérgica, la congestión nasal, el síndrome metabólico, la obesidad o un trastorno de déficit de cognición.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y una cantidad eficaz de antagonista del receptor H₁, y un vehículo farmacéuticamente eficaz.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con una cantidad eficaz de un antagonista del receptor H_1 para uso en un método para tratar: alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y congestión.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y una cantidad eficaz de al menos uno de otros compuestos útiles para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, carcinoma hepatocelular o un trastorno de déficit de cognición y un vehículo farmacéuticamente eficaz.

19. La composición de la reivindicación 18 en la que al menos uno de otros compuestos útiles para el tratamiento de la obesidad o del síndrome metabólico se selecciona entre grupo que consiste en supresores del apetito, mejoradores de la velocidad metabólica, inhibidores de la absorción de nutrientes, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la absorción de esteroles sustituido con azetidinas y sustituido con β -lactamas, y el otro compuesto útil para el tratamiento de un trastorno de déficit de cognición se selecciona entre grupo que consiste en atomoxetina, dexmetilfenidato, olanzapina, risperidona, aripiprazol, donepezil, heptilfisolstigmína, tacrina, rivastigmina y galantamina.

20. La composición de la reivindicación 18, que comprende además de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un supresor del apetito.

21. Un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con una cantidad eficaz de al menos uno de otros compuestos útiles para el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, carcinoma hepatocelular o un trastorno de déficit de cognición para uso en un método para tratar la obesidad, síndrome metabólico o un trastorno de déficit de cognición.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el compuesto útil para el tratamiento de la obesidad o el síndrome metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en supresores del apetito, mejoradores de la velocidad metabólica e inhibidores de la absorción de nutrientes.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en el que los supresores del apetito se seleccionan entre el grupo que consiste en agonistas inversos o antagonistas del receptor de cannabinoide 1, antagonistas del Neuropéptido Y, antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 5, antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina, agonistas del receptor de melanocortina, inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores del transporte de serotonina, inhibidores del transporte de norepinefrina, antagonistas de grelina, leptina o derivados de la misma, antagonistas opioides, antagonistas de orexina, agonistas del receptor de bombesina subtipo 3, agonistas de Colecistoquinina-A, factor neurotrófico ciliar o derivados del mismo, inhibidores de recaptación de monoamina, agonistas del péptido análogo al glucagón 1, topiramato, y compuesto fitofarm 57; los mejoradores de la velocidad Metabólica se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores de acetil-CoA carboxilasa-2, agonistas del receptor beta adrenérgico 3, inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa, inhibidores de sintasa de ácidos grasos, inhibidores de fosfodiesterasa, β agonistas de la hormona tiroidea; activadores de proteínas desacoplantes, acil-estrógenos; antagonistas glucocorticoides; inhibidores de hidroxil esteroide deshidrogenasa 11-beta tipo 1; agonistas del receptor de melanocortina-3 y compuestos de estearoil-CoA desaturasa-1; y los inhibidores de la absorción de nutrientes se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores de lipasa, inhibidores de transporte de ácidos grasos, inhibidores de transporte de dicarboxilato, inhibidores del transporte de glucosa e inhibidores del transporte de fosfato.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que el compuesto útil para el tratamiento de la obesidad o el síndrome metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en rimonabant, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina, 3[(2-metil-1,4-tiazol-4-il)etinil]piridina, Melanotan-II, agonistas de Mc4r, dexfenfluramina, fluoxetina, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertalina, imipramina, desipramina, talsupram, nomifensina, leptina o los derivados de las mismas; nalmefeno, 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona, butabindide, axokina, sibutramina, topiramato, compuesto fitofarm 57, Cerulenin, teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, cilomilast, ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico, ácido retinoico, oleoil-estrona, orlistat, lipstatina, tetrahidrolipstatina, saponina del té y fosfato de dietilumbeliferilo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el compuesto útil para el tratamiento de un trastorno de déficit de cognición se selecciona entre el grupo que consiste en atomoxetina, dexmetilfenidato, olanzapina, risperidona, aripiprazol, donepezil, heptilfisolstigmína, tacrina, rivastigmina y galantamina.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 para el tratamiento de síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, carcinoma hepatocelular u obesidad donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra en combinación con al menos un compuesto para el tratamiento de síndrome metabólico u obesidad seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un inhibidor de la absorción de esteroles sustituido con azetidina o sustituido con β -lactama.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, resuvastatina, cerivastatina, rivastatina, pitavastatina y ezetimibe.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra con un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un supresor del apetito.