



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 510**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05754288 .8**
96 Fecha de presentación : **28.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1771446**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54 Título: **Inhibidores azaindolicos de MTP y ApoB.**

30 Prioridad: **27.07.2004 FR 04 08302**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

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

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Guevel, Alyx, Caroline;**
Vidal, Catherine;
Roux, Bruno y
Chevreuil, Olivier

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 308 510 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores azaindólicos de MTP y ApoB.

5 La presente invención se refiere a compuestos a base de 7-azaindoles, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso en la preparación de medicamentos que son útiles como inhibidores de MTP y de la secreción de ApoB.

10 Estado de la técnica

La MTP (proteína microsómica de transferencia de triglicéridos) es una proteína de transferencia localizada en el retículo de hepatocitos y enterocitos, que cataliza el conjunto de biomoléculas que transportan triglicéridos, las lipoproteínas ApoB.

15 El término ApoB representa más particularmente la apoproteína B 48 del intestino y la proteína B 100 del hígado.

Las mutaciones en MTP o en las apoproteínas B quedan reflejadas en el hombre por muy bajos niveles o incluso una ausencia de lipoproteínas ApoB. Las lipoproteínas que contienen ApoB (quilomicras, lipoproteínas de muy baja densidad) y sus residuos metabólicos (restos de quilomicras, lipoproteínas de baja densidad) son reconocidos como siendo el principal factor de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis, una importante causa de muerte en países industrializados. Se ha observado que, en individuos que son heterocigotos para estas mutaciones, los niveles reducidos en promedio en la mitad están asociados con un bajo riesgo cardiovascular (C.J. Glueck, P.S. Gartside, M.J. Mellies, P.M. Steiner, Trans. Assoc. Am. Physicians, 90, 184 (1977)). Esto sugiere que la modulación de las secreciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos por medio de antagonistas de MTP y/o de la secreción de ApoB podría ser útil en el tratamiento de aterosclerosis y, en términos más amplios, de patologías caracterizadas por un incremento en lipoproteínas ApoB.

De este modo, las moléculas que inhiben MTP y/o la secreción de ApoB podrían ser útiles para el tratamiento de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y dislipidemia relacionada con diabetes, y también para la prevención y tratamiento de la obesidad.

Compuestos anti-aterosclerosis se describen especialmente en el documento EP 802 188 a nombre de Bayer, pero, sin embargo, no presentan una estructura química similar a la de los compuestos de la presente invención.

35 El documento US 6 335 342 a nombre de Pharmacia & Upjohn describe compuestos a base de 7-azaindoles. Estos derivados tienen una estructura química diferente a la de los compuestos de la invención y, además, son compuestos antitumorales.

40 Los inventores han descubierto ahora una familia de compuestos, cuya estructura es diferente de aquella de los compuestos descritos en los documentos del estado de la técnica antes mencionados, que proporcionan una inhibición particularmente eficaz de MTP y también una excelente inhibición de la secreción de apoproteína B (ApoB).

45 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos a base de 7-azaindoles de fórmula general (I), a precursores ácidos de los mismos y a procedimientos para su preparación.

50 La presente invención está dirigida también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos uno de estos compuestos, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere al uso de los mismos o al uso de dichas composiciones en la preparación de medicamentos que son útiles como inhibidores de MTP y de la secreción de ApoB, que son más especialmente útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad, aterosclerosis y dislipidemia relacionada con diabetes.

La presente invención será descrita ahora con ayuda de ejemplos ilustrativos y con referencia a tablas y figuras adjuntas en donde:

60 La figura 1 es un esquema general de la vía de síntesis A para los compuestos de la invención.

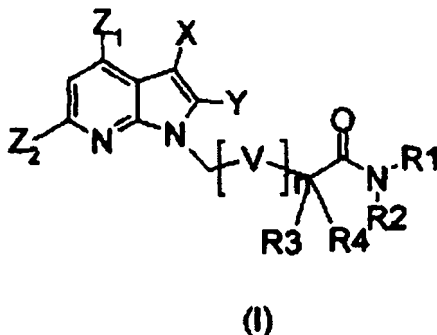
La figura 2 es un esquema de la vía de síntesis B para los compuestos de la invención.

65 La figura 3 es un esquema de la vía de síntesis C para los compuestos de la invención.

La figura 4 es un esquema de la vía de síntesis D para los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos a base de 7-azaindoles de la siguiente fórmula (I):



y también a las sales, N-óxidos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos, en donde V es una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, n representa el número de radicales $-CH_2-$, estando dicha cadena opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, especialmente oxígeno;

Z1 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-NR_{11}R_{12}$ en donde R11 y R12 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, arilo o aralquilo, $-NR_{11}R_{12}$ representa un radical $-N(\text{alquilo})_2$, tal como $-NMe_2$, o un radical $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, tal como $-N(Me)(\text{fenilo})$;

Z2 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-O\text{alquilo}$, tal como $-OMe$;

X e Y son, independientemente entre sí:

un átomo de hidrógeno,

alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido, especialmente metilo, isopropilo o n-hexilo,

alqueno (C1-C6) opcionalmente sustituido, especialmente trans-1-hexen-1-ilo o trans-2-(4-fluorfenil)vinilo,

un átomo de halógeno, en particular bromo,

nitro o nitroso,

trans-beta-estirenilo,

4-(terc-butildimetilsililoxi),

arilo opcionalmente sustituido, en particular naftilo, preferentemente fenilo o fenilo sustituido por al menos un radical, tal como metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi, fenoxi, benciloxi, fluor, cloro, metiltio, metilsulfonilo, etiltio, acetilo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, vinilo, carboxilo, nitro, 4-(N,N-dimetilamino), bromo, terc-butilo, hidroximetilo, fenilo, etilo, acetato, carbonato,

heteroarilo, opcionalmente sustituido en especial por cloro, metilo o acetilo, en particular tienilo, furanilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, 1H-pirazolilo, piridilo o tianaftilo;

3,4-metilendioxiifenilo;

R1 y R2 son, independientemente entre sí:

un átomo de hidrógeno,

alquilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, en particular metilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo o trans-2-fenilciclopropilo,

$-CH_2-OH$, $-COO-Et$,

ES 2 308 510 T3

cicloalquilo, especialmente ciclohexilo, que opcionalmente está sustituido y/o condensado, especialmente con un núcleo benceno;

indanilo, benzociclopentilo,

alqueno opcionalmente sustituido, preferentemente alilo, o un radical terpénico acíclico opcionalmente sustituido, preferentemente geranilo;

arilo opcionalmente sustituido, en particular fenilo, especialmente fenilo para-sustituido por isopropilo, OMe, COOMe, EtOCO o MeCO, o meta- y para-sustituido por metilo; o alternativamente (diEtO)PO-CH₂-fenilo,

heteroarilo opcionalmente sustituido, en especial imidazolilo, en particular:

3-(1-bencil)imidazolilo, 5-(2-metilo-4-metoxifenil)imidazolilo; tiazolilo, piridilo, piperidilo, en particular: 2-aminopiperidilo, 4-(1-etoxicarbonil)piperidilo, 4-carboetoxiaminopiperidilo; pirimidinilo; pirrolidinilo, en particular: 2-aminoetilpirrolidinilo, 3-(1-bencil)pirrolidinilo; piperazinilo, en particular: 3-(aminopropiloaminometilo)piperazinilo; pirazolilo, en particular: 3-(1-Me-4MeOF)-pirazolilo; quinolilo,

heterociclo saturado opcionalmente sustituido, en especial piperidino,

- en particular: bencilpiperidino, 6-fluorquinolilmetilpiperidino;

o alternativamente un radical de fórmula

-CH(R₅)(R₆) en donde R₅ es Me, OMe, COOH, COOMe, COOEt, CH₂OH, EtOCO Ph y en donde R₆ es -(CH₂)₃-CH(Me)₂, Ph, CH₂-Ph, (4')FPh, CH(OH)-Ph, -CH₂-(4')OHPh, -CH₂COCH₂Ph, -CH₂-O-(2',6')MePh, -(CH₂)₃-CH(diMe)

o alternativamente el radical -C(Me)(diCH₂OH)

o alternativamente un radical de fórmula -CH₂-R₇ en donde

R₇ puede ser arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y en especial piridilo,

Si R₇ es Ph, puede estar opcionalmente orto-, meta- o para-sustituido por alquilo, especialmente con Me, o CF₃, especialmente en posición orto o meta, con OH, un átomo de halógeno, butilo, -OMe, MeO, -CH₂OH, -COOH, -COOMe, -COOalilo, -CO-S-Et, -NO₂, -OEt, -N(alquilo)₂, -CONH-SO₂OH, -SO₂OH, -C(=NH)NH₂, -SO₂Me, -SO₂NH₂, especialmente en posición para,

o alternativamente fenilo para-sustituido por un compuesto de fórmula -COO-CH₂-R₈ en donde R₈ es -O-Me, -O-(CH₂)₂-Si(Me)₃, -Si(Me)₃, -CCl₃, -CH₂-piridilo, CONH₂, siendo también R₇: -CH(OH)Ph, -C(CH₂OH)Ph₂, -C(OMe)Ph₂, -CO-NHPh, -CONH-(2')COOEtPh, ciclopentilidenil-CH₂-Ph, ciclopentilidenil-CH₂-(4'-EtOH)Ph; si R₇ es heteroarilo, especialmente pueden ser piridilo, pirimidina, N-óxido de piridina;

o alternativamente R₇ es:

(2')OH naftilo,

furfurilo opcionalmente sustituido por Me,

2-(1-Et)imidazolidinilo,

2-(1-Et)pirrolidinilo,

cromanilo,

triazolilo opcionalmente sustituido por -CH₂-(*p*-OMe)Ph.

o alternativamente R₁ y R₂ son también independientemente entre sí un radical de fórmula -(CH₂)₂-R₈ en donde R₈ es OH, -O-(4')COOMePh, -O-CO-(*E*)-(CH=CH)Ph, -(CH)Ph₂,

fenilo opcionalmente orto-sustituido por un átomo de bromo o meta-sustituido por OMe o para-sustituido por OH, OMe o COOMe o meta- y para-sustituido por MeO o OMe,

tienilo, piridilo, piperidino,

ES 2 308 510 T3

o alternativamente R1 y R2 son también independientemente entre sí un radical de fórmula $-(CH_2)_3-R9$ en donde R9 es $-N(Et)_2$,

imidazolilo, morfolino, pirrolidinilo, piperidino opcionalmente sustituido por $(2')Me$,

o alternativamente R1 y R2, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre N, S y O;

R3 y R4 son, independientemente entre sí, H o

alquilo, especialmente alquilo (C1-C6), en particular metilo, isopropilo, 2-butilo o terc-butilo;

alqueno, especialmente alqueno (C1-C6), en particular alilo;

cicloalquilo (C5-C8); cicloalqueno (C5-C8), especialmente 2',3'-ciclopentenilo, indanilo;

arilo, por ejemplo fenilo;

heterociclo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre O, N y S;

siendo R3 posiblemente un grupo amino, oxígeno o azufre opcionalmente sustituido por un radical alquilo, especialmente alquilo (C1-C6), en particular Et, o alqueno, especialmente alqueno (C1-C6), en particular alilo, o con un heterociclo que posiblemente comprende uno o más heteroátomos, tales como O, N y S, estando dicho heterociclo opcionalmente condensado;

o alternativamente R3 y R4, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclohexano opcionalmente sustituido por uno o más radicales alquilo (Me) o alternativamente un compuesto de monoespirano, (espiro[3,4]octano) o alternativamente un compuesto de monoespirano en donde al menos uno de los constituyentes es un sistema policíclico condensado (espiro[ciclobutano-1:1'-indano]),

o alternativamente R3 y R4, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilideno opcionalmente sustituido; y también las sales, N-óxidos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos.

Compuestos particularmente preferidos son aquellos en donde:

Z1 representa un átomo de hidrógeno;

Z2 representa un átomo de hidrógeno;

X es fenilo o fenilo sustituido, especialmente sustituido por OH, Py(2-, 3- o 4), Br;

Y = H;

n = 3 o 4;

R2 es H;

R1 es CH_2Ar (siendo el arilo preferentemente fenilo sustituido o insustituido), CH_2 -heteroarilo (siendo el heteroarilo preferentemente piridilo, pirimidina o piridina-N-óxido);

R3 es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

R4 es H.

Entre los compuestos que son particularmente preferidos se encuentran aquellos en donde los símbolos X, Y, n, R2, R1, R3 y R4 se definen como anteriormente, y también sus sales, N-óxidos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros.

De acuerdo con la presente invención, los grupos alquilo representan grupos hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono.

En el caso de que sean lineales, se pueden mencionar especialmente los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, hexadecilo y octadecilo.

En el caso de que estén ramificados o sustituidos por uno o más grupos alquilo, se pueden mencionar especialmente los grupos isopropilo, terc-butilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo y 3-metilheptilo.

Los grupos alcoxi de acuerdo con la presente invención son grupos de fórmula -O-alquilo, siendo el alquilo como anteriormente se ha definido.

Entre los átomos de halógeno, se pueden mencionar más particularmente los átomos de fluor, cloro, bromo y yodo, preferentemente fluor.

Los grupos alquenoilo representan grupos hidrocarbonados, de cadena lineal o ramificada, y comprenden una o más insaturaciones etilénicas. Entre los grupos alquenoilo que se pueden mencionar especialmente se encuentran los grupos alilo o vinilo.

Los grupos alquinilo representan grupos hidrocarbonados, de configuración lineal o ramificada, y comprenden una o más insaturaciones acetilénicas. Entre los grupos alquinilo, se pueden mencionar especialmente acetileno.

El grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarbonado no aromático, mono-, bi- o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 átomos de carbono especialmente, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo, y también los correspondientes anillos que contienen una o más insaturaciones.

Arilo representa un sistema aromático hidrocarbonado mono- o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono. Entre los grupos arilo, se pueden mencionar especialmente el grupo fenilo o naftilo.

Entre los grupos -alquilarilo, se puede mencionar especialmente el grupo bencilo o fenetilo.

Los grupos heteroarilo representan sistemas aromáticos mono- o bicíclicos de 5 a 10 átomos de carbono, que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Entre los grupos heteroarilo que se pueden mencionar se encuentran: pirazinilo, tienilo, oxazolilo, furazanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, naftiridinilo, piridacinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, cinolinilo, triazinilo, benzofurazanilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzazaindol, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo y carbazolilo, y también los correspondientes grupos derivados de su condensación o de la condensación con el núcleo fenilo. Los grupos heteroarilo preferidos comprenden tienilo, pirrolilo, quinoxalinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, carbazolil y tiadiazolilo, y los grupos derivados de la fusión con el núcleo fenilo y más particularmente quinolilo, carbazolilo y tiadiazolilo.

Los grupos heterocíclicos representan sistemas no aromáticos, mono- o bicíclicos, saturados o parcialmente insaturados de 5 a 10 átomos de carbono, que comprenden uno o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Entre los heterociclos, se pueden mencionar especialmente: epoxietilo, oxiranilo, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidrotiopiranilo, ditanilo, tiomorfolinilo, dihidrofuranilo, 2-imidazolinilo, 2,3-pirrolinilo, pirazolinilo, dihidrotiofenilo, dihidropiranilo, piranilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo y dihidrotiopiranilo, y los correspondientes grupos derivados de la condensación con un núcleo fenilo y, más particularmente, los anillos morfolinilo, dioxalanilo, benzotiazolidinilo, pirrolidinilo y benzopirrolidinilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos minerales y orgánicos relativamente no tóxicos, así como las sales de adición de bases, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante las operaciones finales de aislamiento y purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado, en su forma purificada, con un ácido orgánico o mineral, y aislando la sal así formada. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se encuentran el hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilénbis-b-hidroxinaftoatos, ácido gentísico, isetionatos, di-p-toluitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinateslaurilsulfonato y análogos. (Véase, por ejemplo, S.M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: p. 1-19 (1977), que se incorpora aquí solo con fines de referencia). Las sales de adición de ácido también se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado, en su forma purificada, con una base orgánica o mineral, y aislando la sal así formada. Las sales de adición de ácido incluyen las sales amínicas y metálicas. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de amonio, sodio y potasio. Las sales de adición de bases minerales adecuadas se preparan a partir de bases metálicas, que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de zinc. Las sales de adición de bases amínicas adecuadas se preparan a partir de aminas cuya basicidad es suficiente para formar una sal estable, y preferentemente incluyen las aminas que suelen utilizarse en química medicinal teniendo en cuenta su baja toxicidad y su aceptabilidad para su uso médico: amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris-(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo lisina y arginina, y dicitclohexilamina, y análogos.

ES 2 308 510 T3

Las sales preferidas incluyen las sales con ácidos o bases.

Los ácidos que se pueden emplear para la formación de las sales de los compuestos de fórmula I son ácidos minerales u orgánicos. Las sales resultantes son, por ejemplo, hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, hidrogenosulfatos, dihidrogenofosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, 2-naftalensulfonato y para-toluensulfonatos.

Las bases que se pueden emplear para la formación de sales de los compuestos de fórmula I son bases orgánicas o minerales. Las sales resultantes son, por ejemplo, las sales formadas con metales y en especial metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición (tales como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio) o con bases, por ejemplo amoníaco o aminas secundarias o terciarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina) o con aminoácidos básicos, o con osaminas (tal como meglumina) o con aminoalcoholes (tal como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

La invención se refiere especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables, pero también a las sales que permiten una separación o cristalización adecuada de los compuestos de fórmula I, tales como las sales obtenidas con aminas quirales.

La invención también está dirigida a los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I y también a las mezclas de estereoisómeros en todas las proporciones.

Se podrá apreciar que los compuestos que son útiles según la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden ser, independientemente, de configuración R o S. Para el experto en la materia será evidente que ciertos compuestos que son útiles según la invención pueden tener también isomerismo geométrico. Ha de entenderse que la presente invención incluye los isómeros geométricos y estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anterior. Los isómeros de este tipo se pueden separar de sus mezclas por aplicación o adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo técnicas de cromatografía o técnicas de recristalización, o bien se pueden preparar por separado a partir de isómeros adecuados de sus compuestos intermedios.

Las vías de síntesis para ciertos compuestos de fórmula general (I) de la invención serán especificadas en la sección de "Ejemplos" ofrecida más adelante y también en los apéndices de la presente descripción.

En la presente descripción se emplean ciertas abreviaturas que son aceptadas comúnmente por los expertos en la materia (Me = metilo; Et = etilo; Ph = fenilo; pyr = piridilo, etc).

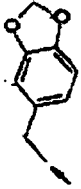
Los compuestos preferidos de fórmula (I) que contienen una cadena C₅, ciclopentilo (es decir, en donde n = 2, es decir V = -CH₂-CH₂-, R₃ = ciclopentilo y R₄ = H; Z₁ = Z₂ = H) son especialmente los siguientes:

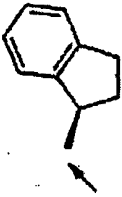
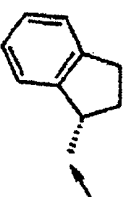
TABLA 1

X	Y	R1	R2	R3	Vía de síntesis ácido/amida	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(rac)- ciclopentilo	B/EDCI	(DMSO-d ₆): 1.07-2.36 (14H, m); 4.20-4.69 (4H, m); 7.10-8.81 (14H, m).
Ph	H	H	CH ₂ -(2)-pyr	(rac)- ciclopentilo	B/EDCI	(DMSO-d ₆): 0.88-2.15 (14H, m); .14-4.43 (4H,m); 6.87-8.10 (12H,m); 8.19-8.48 (3H, m).
Ph	H	H	CH ₂ -(4)-pyr	(rac)- ciclopentilo	B/EDCI	(DMSO-d ₆): 0.86-2.13 (14H, m); 4.17-4.36 (4H, m); 7.10-7.84 (8H, m); 7.94 (1H, s); 8.23-8.55 (5H, m).
Ph	H	H	CH ₂ -(4)- SO ₂ MePh	(rac)- ciclopentilo	B/EDCI	(DMSO-d ₆): 0.80-1.92 (14H, m); 3.12 (3H, s); 4.23-4.39 (4H, m); 7.12-7.30 (2H, m); 7.39-7.52 (4H, m); 7.66-7.75 (2H, m); 7.76-7.86 (2H, m); 7.95 (1H, s); 8.27-8.55 (3H, m).

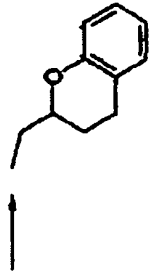
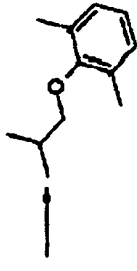
Los compuestos preferidos de fórmula (I) que contienen una cadena C6 (en donde n = 3, Z1 = Z2 = H) son especialmente los siguientes:

TABLA 2

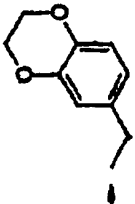
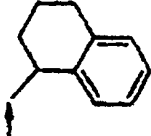
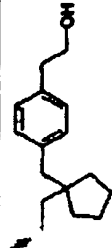
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,83-2,24 (16H, m); 4,01-4,49 (4H, m); 7,11-7,32 (7H, m); 7,36-7,50 (2H, m); 7,62-7,78 (2H, m); 7,92 (1H, s); 8,17-8,39 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	H	H	(DMSO-d6): 1,17-1,35 (2H, m); 1,48-1,67 (2H, m); 2,06-2,19 (2H, m); 4,16-4,35 (4H, m); 7,11-7,33 (7H, m); 7,35-7,51 (2H, m); 7,63-7,75 (2H, m); 7,97 (1H, s); 8,19-8,36 (3H, m).	A o B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-SO2MePl	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,78-2,02 (16H, m); 3,15 (3H, s); 4,17-4,37 (4H, m); 7,07-7,30 (3H, m); 7,36-7,51 (4H, m); 7,64-7,77 (2H, m); 7,79-7,90 (2H, m); 7,93 (1H, s); 8,22-8,49 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-CO2MePl	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,96-2,03 (16H, m); 3,82 (3H, s); 4,18-4,35 (4H, m); 7,12-7,49 (6H, m); 7,63-7,74 (2H, m); 7,83-7,96 (3H, m); 8,26-8,44 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,86-2,13 (14H, m); 3,31 (2H, s); 3,87-4,45 (4H, m); 5,94 (2H, s); 6,64-6,91 (3H, m); 7,03-7,80 (6H, m); 7,91 (1H, s); 8,09-8,42 (3H, m).	B	EDCI

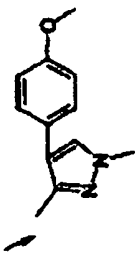
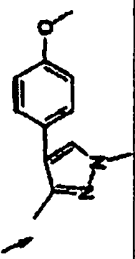
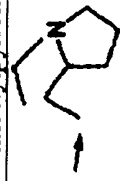
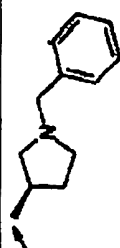
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(4')-OMePh	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,69-2,19 (16H, m); 3,68 (3H, s); 3,90-4,49(4H,m); 6,65-7,83 (10H, m); 7,92 (1H, s); 8,08-8,45 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-CO2HPh	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,84-2,10 (16H, m); 4,04-4,64(4H, m); 7,03-8,07 (11H, m); 8,12-8,53 (3H, m); 12,83 (1H, s ancho).	B	EDCI
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl3): 0,88-2,03 (16H, m); 2,26-2,93 (3H, m); 4,19-4,39(2H,m); 5,33-5,47 (1H, m); 5,56-5,71 (1H, m); 6,98-7,27 (7H, m); 7,30-7,41 (3H, m); 7,50-7,60(2H,m); 8,10-8,30 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl3): 0,73-2,06 (16H, m); 2,28-2,95(3H, m); 4,20-4,42 (2H,m); 5,32-5,45 (1H, m); 5,58-5,72 (1H, m); 7,00-7,29 (7H, m); 7,31-7,43 (3H, m); 7,50-7,60 (2H,m); 8,13-8,31 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl3): 0,78-2,04 (16H, m); 3,96-4,19 (2H, m); 4,26-4,40(2H,m); 6,60-7,15 (5H, mp); 7,16-7,28 (3H, m); 7,36-7,52 (3H, m); 7,94-8,33 (3H, m).	B	EDCI

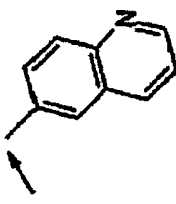
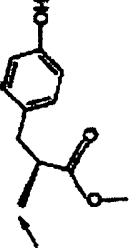
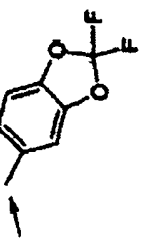
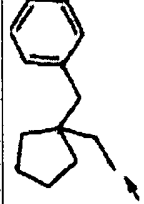
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	(CDCI3): 0,90-2,42 (22H, m); 2,68-2,98 (2H, m); 3,73-3,91 (2H, m); 4,19-4,42 (2H, m); 5,29-5,44 (1H, m); 7,01-7,31 (2H, m); 7,34-7,52 (5H, m); 7,56-7,71 (3H, m); 7,99-8,12 (2H, m); 8,14-8,38 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2CH2OPh	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCI3): 0,88-2,00 (15H, m); 3,46-3,63 (2H, m); 3,83-3,95 (2H, m); 4,15-4,31 (2H, m); 5,89-6,02 (1H, m); 6,73-6,91 (3H, m); 7,04-7,45 (8H, m); 7,51-7,61 (2H, m); 8,13-8,23 (1H, m); 8,24-8,33 (1H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	(rac)-CHMe-(4')-F-Ph (un diast.)	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCI3): 0,80-2,00 (19H, m); 4,14-4,26 (2H, m); 4,98-5,09 (1H, m); 6,80-6,93 (2H, m); 7,05-7,44 (8H, m); 7,51-7,60 (2H, m); 8,14-8,23 (1H, m); 8,25-8,32 (1H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	(rac)-CHMe-(4')-F-Ph (otro diast.)	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCI3): 0,73-2,05 (19H, m); 4,22-4,39 (2H, m); 4,93-5,07 (1H, m); 6,83-6,98 (2H, m); 7,05-7,29 (5H, m); 7,34-7,46 (3H, m); 7,53-7,61 (2H, m); 8,16-8,30 (2H, m).	B	EDCI

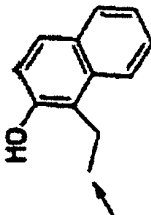
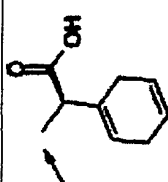
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(4')-CF3Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,90-2,03 (16H, m); 4,17-4,36(3H, m); 4,37-4,49 (1H,m); 7,03-7,61 (12H, m); 8,13-8,31 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(3')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,72-1,87 (16H, m); 3,99-4,41 (4H, m); 6,75-7,61 (10H, m); 7,97-8,06 (1H, m); 8,07-8,16 (1H, m); 8,21-8,38 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,87-2,03 (16H, m); 4,09-4,46 (4H, m); 6,96-7,66 (10H, m); 8,09-8,30 (2H, m); 8,36-8,52 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-OCF3Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,87-2,03 (16H, m); 4,09-4,46 (4H, m); 6,96-7,66 (10H, m); 8,09-8,30 (2H, m); 8,36-8,52 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,91-2,03 (18H, m); 2,57-2,84(2H, m); 3,04-3,31 (1H,m); 3,53-3,74 (1H,m); 3,84-4,06 (1H,m); 4,17-4,37 (2H,m); 6,56-6,87 (2H,m); 6,87-7,65 (10H, m); 8,03-8,37 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d ₆): 0,85-2,35 (25H, m); 3,14-3,79(2H, m); 4,02-4,37(3H, m); 6,81-7,52(7H, m); 7,58-8,05(4H, m); 8,13-8,42(2H, m).	B	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-SO ₂ NH ₂ Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d ₆): 0,91-2,01 (18H, m); 4,11-4,38 (4H, m); 7,11-7,52 (6H, m); 7,64-7,84 (7H, m); 7,71-8,51 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	(R)-CH(Me)Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,79-2,20 (18H, m); 4,03-4,46 (2H, m); 5,02-5,22 (1H, m); 5,66-5,82 (10H, m); 7,06-7,54 (11H, m); 7,57-7,70 (2H, m); 8,14-8,40 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	(S)-CH(Me)Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(CDCl ₃): 0,69-2,01 (18H, m); 3,93-4,37 (2H, m); 4,93-5,14 (1H, m); 5,59-5,76 (1H, m); 6,98-7,47 (11H, m); 7,50-7,66 (2H, m); 8,09-8,34 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	(2)-Pirimidina	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 454,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	Ciclohexilo	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 458,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(2)-CO ₂ Me-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 510,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(3)-Me-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 480,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ CH ₂ -(4')-OH-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 496,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 496,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(rac)-CHMe(CH ₂) ₃ iPr	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 488,5	B	cloruro ácido
Ph	H	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ OH	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 510,1	B	cloruro ácido
Ph	H	H	2-tiazol	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 459,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CH ₂) ₃ -morfolina	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 503,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	CH ₂ -(3')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 481,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	(CH ₂) ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 495,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CH ₂) ₃ -Net ₂	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 489,5	B	cloruro ácido

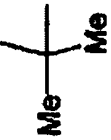
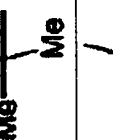
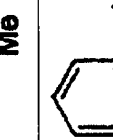
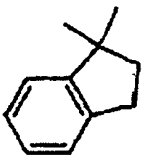
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Via de síntesis ácido	Via de síntesis amida
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 524,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	Ciclohexilo	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 472,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(4)-iPr-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 494,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CMc(CH ₂ OH) ₂	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 464,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(rac)-CHPh(CH ₂ OH)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 496,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(3')-CF ₃ -Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 534,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	4-carboetoxiaminopiperidina	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 531,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	2-Aminoetilpiperidina	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 487,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 506,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CH ₂) ₃ -N-(2)-pyrrolidinona	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 501,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CW ₂) ₃ -N-(2)-imidazol	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 484,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CH ₂) ₃ -N-(2')-metilpiperidina	(rac)-ciclopentilo	H	ES + 515,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 487,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CH ₂) ₂ -(2')-tiofeno	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 486,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(4')-CH ₂ PO(OEt) ₂ -Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 602,5	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	(4')-OMe-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 496,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH(Ph)(CO ₂ Et)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 538,4	B	cloruro ácido

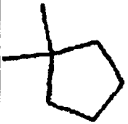
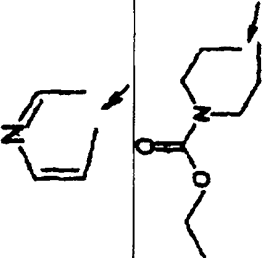
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 592,6	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ C(Ph) ₂ (CH ₂ OH)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 586,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ CH ₂ -(3')-(OMe)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 510,5	B	cloruro ácido
Ph	H	CH ₂ Ph	(rac)-CH(Ph)(CH ₂ OH)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 586,5	B	cloruro ácido
Ph	H	CH ₂ Ph	CH ₂ -(rac)-CH(Ph)(OH)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 586,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(rac)-CH(Ph)(CH ₂ Ph)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 556,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ CH ₂ O-(4')-(CO ₂ Me)Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 554,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ CH ₂ CHPh ₂	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 570	B	cloruro ácido
Ph	H	CH ₂ Ph	(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 543,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 562,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	2)-Aminoethylpyrrolidine	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 473,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 487,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 535,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(3)-Aminopropil-(N)-Me-piperazina	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 516,5	B	cloruro ácido

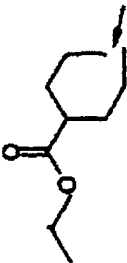
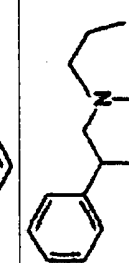
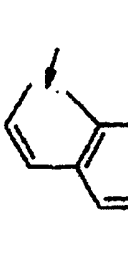
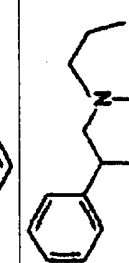
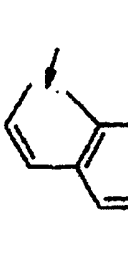
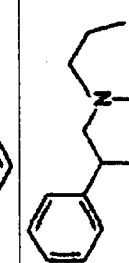
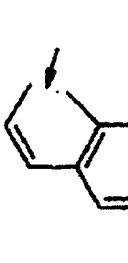
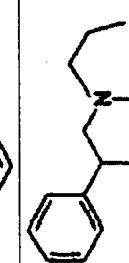
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH ₂ (C=O)NHPh	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 509,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(CH ₂) ₂ O(C=O)(E)-(CH=CH)Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 550,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 503,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 554,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 532,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	(4')-(OH)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 482,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-(OH)-(5')-(tBu)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 538,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 548,5	B	cloruro ácido

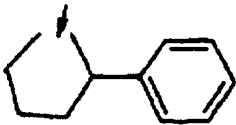
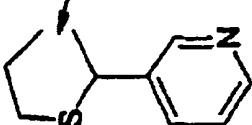
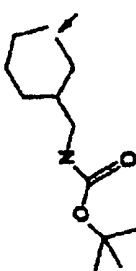
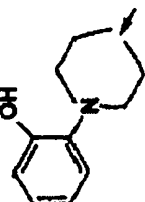
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 532,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ (C=O)NH-(2')-(CO ₂ Et)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 581,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	(S)-CH(CO ₂ H)(CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 582,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H		(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 512,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-(Br)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 544,3/546,3	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-(Cl)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 500,4/502,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(3')-(Cl)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 500,4 /502,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(Cl)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 500,4 /502,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-(F)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 484,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(3')-(F)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 484,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(F)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 484,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-(Me)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 480,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(Me)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 480,4	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ -(6')-Me-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,88-2,18 (16H, m); 2,40 (3H, s); 4,07-4,52(4H,m); 6,86-7,36(4H,m); 7,36-7,85(5H,m); 7,93 (1H, s); 8,12-8,55 (3H, m).	B	EDCI

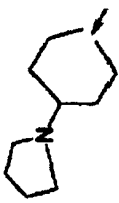
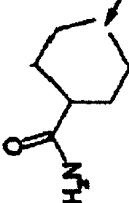
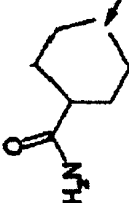
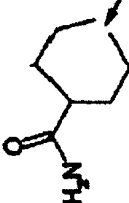
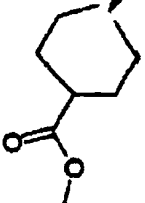
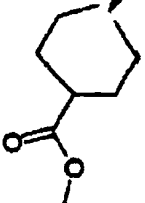
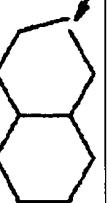
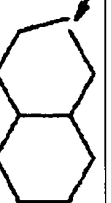
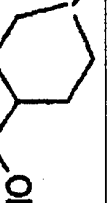
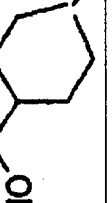
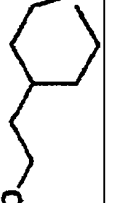
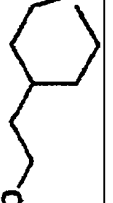
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 452,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ -(3',4')-(OMe)Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 554,5	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	(S)-CH(Me)-(rac)-CH(OH)Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 524,5	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 480,4	B	cloruro ácido
Ph	H	Me	(rac)-CH(Me)-(CH ₂ Ph)	(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 494,5	B	cloruro ácido
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d ₆): 0,56-1,96 (6H, m); 3,86-4,36 (4H, m); 6,33 (1H, s); 6,76-7,84 (7H, m); 7,71-8,51 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(SO ₂ Me)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d ₆): 0,78-2,07 (16H, m); 3,18 (3H, s); 4,06-4,45 (4H, m); 6,44 (1H, s); 6,95-7,17 (1H, m); 7,31-7,67 (3H, m); 7,71-7,85 (5H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d ₆): 0,66-2,03 (16H, m); 4,05-4,41 (4H, m); 6,54 (1H, s); 7,06-7,35 (6H, m); 7,42-7,67 (5H, m); 7,92-8,01 (1H, m); 8,16-8,33 (2H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(SO ₂ Me)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d ₆): 0,76-1,91 (16H, m); 3,17 (3H, s); 4,19-4,39 (4H, m); 6,54 (1H, s); 7,07-7,17 (1H, m); 7,40-7,64 (7H, m); 7,81-8,02 (3H, m); 8,23-8,43 (2H, m).	B	EDCI

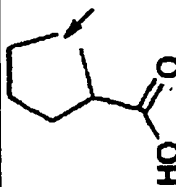
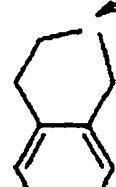
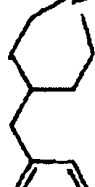
X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2Ph			(DMSO-d6): 0,75-1,35 (8H, m); 1,40-1,60 (2H, m); 1,67-1,93 (2H, m); 4,09-4,38 (4H, m); 7,00-7,57 (9H, m); 7,61-7,82 (2H, m); 7,88-8,09 (2H, m); 8,21-8,41 (2H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-(SO2Me)-Ph			(DMSO-d6): 0,68-1,31 (8H, m); 1,44-1,90 (4H, m); 3,16 (3H, s); 4,15-4,46 (4H, m); 7,04-8,47 (14H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr			(DMSO-d6): 0,89-1,36 (8H, m); 1,41-1,64 (2H, m); 1,67-1,93 (2H, m); 4,15-4,48 (4H, m); 6,97-8,60 (14H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr			(DMSO-d6): 0,74-1,33 (8H, m); 1,42-1,64 (2H, m); 1,68-1,92 (2H, m); 4,08-4,44 (4H, m); 7,02-8,62 (14H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph			(DMSO-d6): 1,07-1,40 (2H, m); 1,52-2,00 (4H, m); 2,01-2,33 (1H, m); 2,52-2,66 (1H, m); 2,66-3,02 (2H, m); 4,01-4,53 (4H, m); 6,93-7,60 (13H, m); 7,60-7,82 (2H, m); 7,83-8,17 (2H, m); 8,17-8,48 (2H, m).	A	ácido clorhídrico

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH ₂ Ph			(DMSO-d ₆): 0,85-2,12 (14H, m); 4,05-4,68 (4H, m); 6,92-8,43 (15H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(SO ₂ Me)-Ph			(DMSO-d ₆): 0,89-2,11 (14H, m); 3,16 (3H, s); 4,06-4,45 (4H, m); 7,01-8,53 (14H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-pyr			(DMSO-d ₆): 0,67-2,29 (14H, m); 4,01-4,52 (4H, m); 6,89-8,63 (14H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-pyr			(DMSO-d ₆): 1,07-2,36 (14H, m); 4,20-4,69 (4H, m); 6,89-8,63 (14H, m).	A	EDCI
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 427,2	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 517,15	B	ácido clorhídrico

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 516,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 476,3	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 563,4	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 566,5	B	ácido clorhídrico

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 506,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 525,4	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 573,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 537,5	B	ácido clorhídrico

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 513,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 487,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 502,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 498,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 474,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 488,5	B	ácido clorhídrico

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 474,4	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 492,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H			(rac)-ciclopentilo	H	ES + = 534,5	B	ácido clorhídrico
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,71-1,98 (18H, m); 4,10-4,36 (4H, m); 7,12-7,31 (7H, m); 7,38-7,49 (2H, m); 7,65-7,75 (2H, m); 7,91 (1H, s); 8,19-8,36 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-(S02Me)-Ph	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,67-2,02 (18H, m); 3,15 (3H, s); 4,20-4,37 (2H, m); 7,12-7,28 (2H, m); 7,36-7,50 (4H, m); 7,64-7,75 (2H, m); 7,81-7,90 (2H, m); 7,963 (1H, s); 8,24-8,45 (3H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,70-2,06 (18H, m); 4,16-4,40 (4H, m); 7,10-7,29 (4H, m); 7,36-7,49 (2H, m); 7,62-7,76 (3H, m); 7,93 (1H, s); 8,22-8,50 (4H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	(DMSO-d6): 0,7-2,00 (18H, m); 4,13-4,36 (4H, m); 7,09-7,28 (4H, m); 7,37-7,47 (2H, m); 7,65-7,74 (2H, m); 7,94 (1H, s); 8,24-8,49 (5H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(6')-Me-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	(DMSO-d6): 0,62-2,19 (18H, m); 2,39 (1H, s); 4,05-4,53 (4H, m); 6,85-7,85 (9H, m); 7,92 (1H, s); 8,12-8,56 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-2-butilo	H	(DMSO-d6): 0,72-0,85 (6H, m); 0,89-2,10 (10H, m); 4,15-4,38 (4H, m); 7,11-7,32 (7H, m); 7,38-7,49 (2H, m); 7,64-7,76 (2H, m); 7,952 (1H, s); 8,22-8,35 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-2-butilo	H	(DMSO-d6): 0,69-0,85 (6H, m); 0,92-2,16 (10H, m); 4,18-4,37 (4H, m); 7,10-7,28 (4H, m); 7,35-7,48 (2H, m); 7,61-7,75 (3H, m); 7,94 (1H, s); 8,23-8,49 (4H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-2-butilo	H	(DMSO-d6): 0,67-0,86 (6H, m); 0,92-2,15 (10H, m); 4,10-4,38 (4H, m); 7,07-7,29 (4H, m); 7,34-7,48 (2H, m); 7,61-7,75 (2H, m); 7,94 (1H, s); 8,21-8,50 (5H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-(SO2Me)-Ph	(rac)-2-butilo	H	(DMSO-d6): 0,65-0,87 (6H, m); 0,91-2,09 (10H, m); 4,17-4,37 (4H, m); 7,10-7,29 (2H, m); 7,34-7,49 (4H, m); 7,62-7,74 (2H, m); 7,79-7,92 (2H, m); 7,94(1H, s); 8,23-8,47 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-(2',3')-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 1,01-2,77 (12H, m); 4,12-4,34 (4H, m); 5,43-5,82 (2H, m); 7,14-7,31(7H, m); 7,39-7,47 (2H, m); 7,67-7,73 (2H, m); 7,92 (1H, s); 8,26-8,34 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-(SO2Me)-Ph	(rac)-(2',3')-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,96-2,77 (12H, m); 3,16 (3H, s); 4,22-4,37 (4H, m); 5,44-5,78 (2H, m); 7,15-7,27 (2H, m); 7,39-7,47 (4H, m); 7,68-7,73 (2H, m); 7,83-7,88 (2H, m); 7,94 (1H, s); 8,27-8,48 (3H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2- (2')-pyr	(rac)- (2',3')-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 1,02-2,78 (12H, m); 4,19-4,48 (4H, m); 5,48-5,79 (2H, m); 7,14-7,28 (4H, m); 7,38-7,47 (2H, m); 7,65-7,74 (3H, m); 7,94 (1H, s); 8,26-8,49 (4H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2- (4')-pyr	(rac)- (2',3')-ciclopentilo	H	(DMSO-d6): 0,99-2,83 (12H, m); 4,13-4,36 (4H, m); 5,44-5,79 (4H, m); 7,39-7,47 (2H, m); 7,67-7,74 (2H, m); 7,94 (1H, s); 8,27-8,50 (5H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-fenilo	H	(DMSO-d6): 0,98-2,20 (6H, m); 3,37-4,56 (1H, m); 3,87-4,49 (4H, m); 6,69-7,76 (16H, m); 7,92 (2H, s); 8,05-8,67 (3H, M).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2- (4')- (SO2Me)-Ph	(rac)-fenilo	H	(DMSO-d6): 0,97-2,30 (6H, m); 3,15 (3H, s); 3,39-6,62 (1H, m); 4,13-4,56 (4H, m); 6,94-6,86 (15H, m); 7,93 (1H, s); 8,09-8,73 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2- (2')-pyr	(rac)-fenilo	H	(DMSO-d6): 0,56-2,18 (6H, m); 3,39-3,63 (1H, M); 4,01-4,53 (4H, m); 6,79-6,81 (14H, m); 7,93 (1H, s); 8,07-8,75 (4H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2- (4')-pyr	(rac)-fenilo	H	(DMSO-d6): 0,94-2,23 (6H, m); 3,39-3,61 (1H, m); 4,07-4,46 (4H, m); 6,76-7,81 (13H, m); 7,93 (1H, s); 8,09-8,85 (5H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2- (6')-Me- (2')-pyr	(rac)-fenilo	H	(DMSO-d6): 0,98-2,17 (6H, m); 2,38 (3H, s); 3,46-3,62 (1H, m); 4,12-4,44 (4H, m); 6,65-8,13 (15H, m); 8,13-8,79 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-isopropilo	H	(DMSO-d6): 0,60-2,05 (14H, m); 3,97-4,49 (4H, m); 6,96-7,57 (9H, m); 7,57-7,82 (2H, m); 7,92 (1H, s); 8,08-8,49 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2- (4')- (SO2Me)-Ph	(rac)-isopropilo	H	(DMSO-d6): 0,47-2,1 (14H, m); 3,16 (3H, s); 4,05-4,48 (4H, m); 6,97-7,57 (6H, m); 7,58-8,11 (5H, m); 8,11-8,57 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2- (2')-pyr	(rac)-isopropilo	H	(DMSO-d6): 0,38-2,20 (14H, m); 3,87-4,66 (4H, m); 6,91-8,11 (11H, m); 8,11-8,71 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-isopropilo	H	(DMSO-d6): 0,58-2,09 (14H, m); 4,01-4,46 (4H, m); 6,95-7,30 (4H, m); 7,30-7,54 (2H, m); 7,54-7,81 (2H, m); 7,94(1H, s); 8,09-8,60 (5H, m).	A	EDCI

X	Y	RI	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(6')-Me-(2')-pyr	(rac)-isopropilo	H	(DMSO-d6): 0,39-2,21 (14H, m); 2,68 (3H, s); 4,02-4,71 (4H, m); 7,08-7,85 (8H, m); 7,96 (1H, s); 8,10-8,57 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,77-2,19 (20H, m); 3,98-4,53 (4H, m); 6-97-7,84 (11H, m); 7,92 (1H, s); 8,09-8,54 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-(SO2Me)-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,62-2,19 (20H, m); 3,16 (3H, s); 4,05-4,51 (4H, m); 7,03-7,33 (2H, m); 7,33-7,60 (4H, m); 7,60-7,79 (2H, m); 7,79-8,13 (3H, m); 8,14-8,59 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,56-2,37 (20H, m); 4,02-4,67 (4H, m); 6,99-8,14 (10H, m); 8,14-8,74 (4H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,59-2,21 (20H, m); 4,01-4,55(4H, m); 6,98-7,59 (6H, m); 7,59-7,84 (2H, m); 7,94 (1H, s); 8,11-8,66 (5H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(6')-Me-(2')-pyr	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,93-2,16 (20H, m); 2,40 (3H, s); 4,12-4,43 (4H, m); 6,83-7,84 (10H, m); 7,93 (1H, s); 8,13-8,53 (3H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(<i>rac</i>)-terc-butilo	H	(DMSO-d ₆): 0,85 (9H, s); 1,00-2,10 (7H, m); 4,01-4,52 (4H, m); 7,00-7,61 (9H, m); 7,61-7,85 (2H, m); 7,91 (1H, s) 8,09-8,51 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-pyr	(<i>rac</i>)-terc-butilo	H	(DMSO-d ₆): 0,86 (9H, s); 0,98-2,12 (7H, m); 4,06-4,61 (4H, m); 7,00-8,15 (10H, m); 8,15-8,71 (4H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-pyr	(<i>rac</i>)-terc-butilo	H	(DMSO-d ₆): 0,86 (9H, s); 0,96-2,11 (7H, m); 4,02-4,52 (4H, m); 7,01-7,60 (6H, m); 7,60-7,87 (2H, m); 7,94(1H, s) 8,14-8,66 (5H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(<i>R</i>)-alilo	H	(DMSO-d ₆): 1,13-2,34 (9H, m); 4,10-4,35 (4H, m); 4,88-5,05 (2H, m); 5,57-5,77 (1H, m); 7,12-7,33 (7H, m); 7,39-7,50 (2H, m); 7,65-7,78 (2H, m); 7,93 (1H, s); 8,26-8,39 (3H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(<i>rac</i>)-alilo	H	(DMSO-d ₆): 1,08-2,38 (9H, m); 4,02-4,49 (4H, m); 4,79-5,16 (2H, m); 5,50-5,96 (1H, m); 7,03-7,60 (9H, m); 7,60-7,84 (2H, m); 7,93(1H, s); 8,13-8,51 (3H, m).	B	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(4')-(SO2Me)-Ph	(rac)-alilo	H	(DMSO-d6): 1,02-2,40 (9H, m); 3,16 (3H, s); 4,14-4,51 (4H, m); 4,81-5,16 (2H, m); 5,51-5,92 (1H, m); 7,05-8,05 (11H, m); 8,21-8,58 (3H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-alilo	H	(DMSO-d6): 1,07-2,40 (9H, m); 4,01-4,51 (4H, m); 4,81-5,20 (2H, m); 5,51-5,93 (1H, m); 7,00-8,12 (9H, m); 8,16-8,69 (5H, m).	B	EDCI
Ph	H	H	CH2Ph	(R)-metilo	H	(DMSO-d6): 0,79-2,39 (10H, m); 4,04-4,53 (4H, m); 7,03-8,11 (12H, m); 8,11-8,60 (3H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-(SO2Me)-Ph	(R)-metilo	H	(DMSO-d6): 0,84-2,42 (13H, m); 4,12-4,65 (4H, m); 7,03-8,21 (11H, m); 8,21-8,68 (3H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(R)-metilo	H	(DMSO-d6): 0,83-2,43 (10H, m); 4,12-4,62 (4H, m); 7,03-8,15 (10H, m); 8,16-8,73 (4H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(R)-metilo	H	(DMSO-d6): 0,90-2,42 (10H, m); 4,06-4,62 (4H, m); 7,01-8,21 (9H, m); 8,21-8,84 (5H, m).	C	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH ₂ Ph	(S)-metilo	H	(CDCl ₃): 0,90-2,46 (10H, m); 4,23-4,44 (4H, m); 7,19-7,42 (7H, m); 7,45-7,57 (2H, m); 7,73-7,85 (2H, m); 8,00 (1H, s) 8,27-8,45 (3H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(SO ₂ Me)-Ph	(S)-metilo	H	(DMSO-d ₆): 0,88-2,41 (10H, m); 3,16 (3H, s); 4,21-4,41 (4H, m); 7,12-7,33 (2H, m); 7,37-7,55 (4H, m); 7,65-7,79 (2H, m); 7,81-7,93 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,25-8,48 (3H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-pyr	(S)-metilo	H	(DMSO-d ₆): 0,88-2,44 (10H, m); 4,20-4,39(4H, m); 7,13-7,30(4H, m); 7,38-7,50(2H, m); 7,65-7,78(3H, m); 7,96 (1H, s); 8,25-8,52 (4H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-pyr	(S)-metilo	H	(DMSO-d ₆): 0,90-2,41 (10H, m); 4,07-4,49(4H, m); 7,12-7,30 (4H, m); 7,39-50 (2H, m); 7,66-7,76 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,26-8,52 (5H, m).	C	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -[(2')-Cl-(5')-CF ₃]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d ₆): 0,57-2,33 (20H, m); 4,00-4,57(4H, m); 7,01-7,83(9H, m); 7,92 (1H, s); 8,14-8,63 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-nBut-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d ₆): 0,62-2,15 (29H, m); 3,98-4,46 (4H, m); 6,90-7,81 (10H, m) 7,92 (1H, s); 8,07-8,45 (3H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH2-(3')-F-(4')-CF3-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(CDCl3): 0,45-2,32 (20H, m); 3,99-4,51 (4H, m); 6,99-7,49 (6H, m) 7,59-7,86(3H,m); 7,93 (1,H,s) 8,14-8,70 (3H,m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-F-(6')-Cl	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,50-2,07 (20H, m); 4,00-4,49 (4H, m); 7,00-7,58 (7H, m); 7,58-7,81 (2H, m); 7,81-8,16 (2H, m); 8,16-8,46 (2H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(2')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,53-2,10 (20H, m); 4,00-4,47(4H, m); 6,86-7,57(8H, m) 7,57-7,83 (2H, m); 7,92 (1H, s) 8,09-8,49.	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-(3')-Br-(4')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,95-2,05 (20H, m); 3,96-4,45(4H, m); 7,02-7,58(7H, m) 7,58-7,82 (2H, m); 7,92 (1H, s) 8,14-8,48 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-isoxazol-2H-3-on-5-yl	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,43-2,22 (20H, m); 3,87-4,53 (4H, m); 6,99-8,14 (8H, m); 8,14-8,59 (3H,m) 11,42(1H, s ancho).	A	EDCI
Ph	H	H	CH2-CH=C(CH3)-(CH2)2-CH=(CH3)2	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d6): 0,54-2,34 (31H, m); 3,44-3,74 (2H, m); 4,00-4,48 (2H, m) 4,86-5,21 (2H, m); 6,94-8,10 (11H, m) 8,10-8,49 (2H, m).	A	EDCI

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (NMR y/o LC-MS)	Vía de síntesis ácido	Vía de síntesis amida
Ph	H	H	CH ₂ -(4')-COOMe-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d ₆): 0,55-2,18 (20H, m); 3,82 (3H, s); 4,00-4,51 (4H, m) 6,98-7,53 (6H, m); 7,53-8,12 (5H, m) 8,12-8,58 (3H, m).	A	EDCI
Ph	H	H	CH ₂ -(2')-F-(4')-Cl	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-d ₆): 0,93-2,16 (20H, m); 4,00-4,47 (4H, m); 7,01-7,57 (7H, m) 7,57-7,82 (20H, m); 7,92 (1H, s) 8,11-8,48 (3H, m).	A	EDCI

Como otros compuestos que contienen una cadena C₆ en donde n = 3, es decir V = CH₂-CH₂-CH₂ (en donde Z1 = Z2 = H), se pueden mencionar aquellos ofrecidos en la siguiente tabla.

ES 2 308 510 T3

Cuando resulte adecuado, los enantiómeros fueron separados por HPLC en Chiralpak AD (EtOH disolvente) y se midieron los valores α_D .

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_D	Vía de síntesis
	(3')-pyr	H	H	(2')-pyr	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-D6) 1,3 (m, 18 H) 4,3 (m, 4 H) 7,2 (m, 3 H) 7,4 (dd, J=7,9, 4,9Hz, 1H) 7,7 (m, 1 H) 8,1 (s, 2H) 8,4 (m, 5H) 9,0 (d, J=2,3Hz, 1H)		D
	Ph	H	H	CH2-(4')-(SO3H-NHCO)-Ph	(rac)-ciclohexilo	H			D
	Ph	H	H	CH2-(4')-(SO3H)-Ph	(rac)-ciclohexilo	H			D
	Ph	H	H	CH2-(4')-(amidino)-Ph	(rac)-ciclohexilo	H			D
enantiómeros	Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H		$\alpha_D = +7,1^\circ$ y $-7,1^\circ$	D

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_b	Via de síntesis
diastereoisómeros	Ph	H	H	CH(Me)-Ph	(rac)-ciclohexilo	H	(DMSO-D6) 1,5 (m, 19 H) 1,3 (d, J=7,1 Hz, 3H) 2,0 (m, 1 H) 4,2 (m, 2 H) 4,9 (m, 1H) 7,2 (m, 7 H) 7,4(t, J=7,5Hz, 2H) 7,7 (d, J=7,2 Hz, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (d, J=8,2 Hz, 1H) 8,3 (m, 2 H) (DMSO-D6) 1,3 (m, 17 H) 1,2 (d, J=7,1 Hz, 3H) 1,8 (m, 2 H) 2,0 (m, 1 H) 4,3 (m, 2H) 4,9 (m, 1 H) 7,2 (m, 7 H) 7,4 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 7,7 (d, J=7,2 Hz, 2H) 8,0 (s, 1 H) 8,1 (d, J=8,0 Hz, 1H) 8,3 (m, 2 H)	ES+ 508,4	A + EDCI

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_p	Vía de síntesis
diastereoisómeros	Ph	H	H	CH(CH ₂ OH)-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	diastereoisómero 1: (DMSO-D ₆) 1,6 (m, 19 H) 2,1 (m, 1 H) 3,5 (t, J=5,9 Hz, 2H) 4,2 (t, J=6,9 Hz, 2H) 4,8 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 4,8 (m, 1H) 7,2 (m, 7 H) 7,4 (m, 2 H) 7,7 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,9 (s, 1 H) 8,1 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,3 (m, 2 H) diastereoisómero 2: ES + 524,5 ES - 22,6 + 524,4	diastereoisómero 1: ES + 524,5 ES - 22,6 Diastereoisómero 2: ES + 524,4	A + EDCI
	Ph	H	H	CH ₂ -(2')-óxido de piridina	(rac)-ciclohexilo	H	(DMSO-D ₆) 1,5 (m, 18 H) 4,3 (m, 4 H) 7,2 (m, 5 H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 7,7 (m, 2H) 8,0 s, 1 H) 8,3 (m, 4 H°)	ES + 497,5	N-óxido
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(MeOCH ₂ OCO)-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-D ₆) 1,4 (m, 18 H) 3,4 (s, 3 H) 4,2 (m, 4H) 5,4 (s, 2 H) 5,8 (s, 2 H) 7,2 (dd, J=7,7, 4,9 Hz, 1H) 7,2 (t, J=7,3 Hz, 1H) 7,3 (d J=8,2 Hz, 2 H) 7,4 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 7,7 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,9 (m, 3 H) 8,3 (m, 2H) 8,4 (t, J=5,8 Hz, 1H)	ES + 582,6	A + EDCI + modificación de R2

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_0	Vía de síntesis
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-[Si(CH ₃) ₃ -(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -O-CO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-D ₆) -0,0 (s, 9H) 1,2 (m, 20 H) 3,7 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 4,3 (m, 4H) 5,5(s,2H) 5,8 (s,2H) 7,2 (dd, J=7,6, 5,0 Hz, 1 H) 7,2 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,3 (d, J=8,2 Hz, 2H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 7,7 (d, J=8,0 Hz, 2H) 7,9 (m, Hz, 2H) 8,3 J=6,7 Hz, 3H) 8,3 (m, 2H) 8,4 (t, J=5,8 Hz, 1 H)	ES + 668,7	A + EDCI + modificación de R2
	Ph	H	H	-CH ₂ Ph(4')(-SO ₂ -NH ₂)	(rac)-cicloheptilo	H		ES + 573,6	A + EDCI
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-[(Me) ₂ NHCO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H			D
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-[C(Cl) ₃ -CH ₂ -OCO]-Ph-CO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-D ₆) 1,3 (m, 20 H) 4,2ES+ (m, 4 H) 5,1 (s, 2 H) 7,2 (m,2H) 7,4 (m, 4 H) 7,7 (m, 2 H) 8,0 (m,3H) 8,3 (m, 2 H) 8,4 (t, J=5,8 Hz, 1H)	ES + 668,5/670,5/672,5/674,5	A + EDCI A + EDCI + modificación de R2

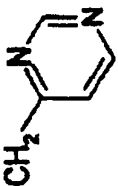
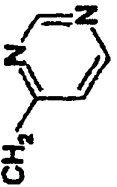
Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_0	Vía de síntesis
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-[2']-pyr- (CH ₂) ₂ -O-CO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-D ₆) 1,3 (m, 20H) 3,2 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,2 (m, 4 H) 4,6 (t, J=6,6 Hz, 2H) 7,2 (m, 6 H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 2H) 7,7 (m, 3 H) 7,8 (d, J=8,0 Hz, 2H) 7,9 (s, 1 H) 8,3 (m, 3 H) 8,5 (m, 1 H)	ES + 643,8	A + EDCI + modificación de R2
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')- (CH ₂ =CHCH ₂ OC=O)Ph	(rac)-cicloheptilo	H	(DMSO-D ₆) 1,2 (m, 19 H) 2,0 (s, 1 H) 4,2 (m, 4H) 4,8 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 5,33 (m, 2 H) 6,0 (m, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,3 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 2H) 7,7 (m, 3H) 7,9 (d, J=9,9 Hz, 2H) 8,3 (m, 3H)	ES + 578,7	A + EDCI + modificación de R2
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(Et-S-CO)-Ph	(rac)-cicloheptilo	H			D
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-(alil-O-CO)-Ph	(rac)-cicloheptilo	H			D
	Ph	H	H	CH ₂ -(4')-[Si(CH ₃) ₃ -(CH ₂) ₂ -O-CO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H			D
	(4')-F-Ph	H	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-Br-Ph	H	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	2-tienilo	H	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_0	Vía de síntesis
	CH3	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-MeO-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	2-furanilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	2-benzo[b]-furanilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-CF3-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-COOH-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-Cl-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-tert-but-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-Cl-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-NO2-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	2-naftilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',4')-Cl-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3',4')-Me-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	o-tolilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-MeO-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-CF3-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-Me-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-F-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-F-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-Me-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-MeO-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-acetil-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-CF3-Ph Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	3-tienilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-acetil-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-Cl-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	2-benzo[b]-tienilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-[(5)-Cl]-tienilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_b	Vía de síntesis
	(2')-Br-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-(CF3-O)-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-vinil-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-[(5)-acetil]- tienilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-(CF3-O)-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3',5')-diF-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-etoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-Me-S-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',5')- n-hexilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-tia-naftilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-O-Me-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	4')-bifenilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	fenoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-[(5)-Me]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	1-naftilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	Trans-1-hexen-1-ilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-OH-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_0	Vía de síntesis
	(4')-OH-Ph						(DMSO-D6) 1,4 (m, 18 H) 4,3 (m, 4 H) 6,8 (m, 2 H) 7,1 (dd, J=7,9,4,7 Hz, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (m, 2H) 7,7 (m, 1H) 7,7 (s, 1 H) 8,2 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,3 (dd, J=4,6, 1,3 Hz, 1 H) 8,4 (t, J=5,8 Hz, 1H) 8,5 (m, 1 H) 9,4 (s, 1 H)	ES + 497,4	D
	(2',5')-diMe-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3,4)-metilenedioxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3',4')-diF-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-acetil-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-etilto-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-ciano-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	Trans-2-(4-fenil)Vinilo	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-iPr-O-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',6')-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3',4')-diF-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',5')-diF-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	[(4')-F-(3')-	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-bencil-oxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',6') diMeO-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',3')- diMe-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_b	Vía de síntesis
	(2',4')-diF-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-Et-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	[(5')-F-(3')-MeO]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	[(5')-Cl-(2')-MeO]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	[(5')-Cl-(2')-EtO]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-butoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3',5')-diMe-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-propoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-butoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',4')-diMeO-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-etoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2')-etoxi-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3',5')-bisCF3-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(2',3')-diF-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-MeSO2-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-[(N,NdiMeNH)]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	2')-nitro-PH	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	1H-pirazolil	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	Trans-beta-stirenil	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(3')-CH3COO-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-[tert-but-O-COO]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D
	(4')-[tert-Metilsilil-O]-Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H			D

Compuestos	X	Y	R1	R2	R3	R4	NMR	LCMS/ α_b	Vía de síntesis
	Ph	H	H		Ph	H	(DMSO-D6) 1,4 (m, 18 H) 4,3 (m, 2 H) 4,4 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 7,2 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1 H) 7,2 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 2H) 7,7 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 7,9 (s, 1H) 8,3 (m, 2H) 8,5 (m,4H)	ES + 482,4	A + EDCI
	Ph	H	H		(rac)-ciclohexilo	H	(DMSO-D6) 1,2 (m, 18 H) 4,2 (m, 4 H) 7,2 (m, 3 H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 2H) 7,7(d, J=7,1 Hz, 2 H) 8,0 (s, 1 H) 8,3 (m,2H) 8,5 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 8,7 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,1 (d, J=1,1 Hz, 1 H)	ES + 482,5	A + EDCI

ES 2 308 510 T3

Como otros compuestos según la invención en donde n = 3, se pueden mencionar:

X	Y	R1	R2	R3	R4	Z1	Z2	NMR	MS	Vía síntesis
Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	H	-OMe	(CHLOROFORMD) 1,4 (m, 18 H) 4,0 (s, 3H) 4,2 (m, 2 H) 4,5 (d, J=4,8 Hz, 2 H) 6,6 (m, 1H) 6,7(m, 1H) 7,2 (m, 4 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (m, 3 H) 8,1 (m, 1 H) 8,5 (d, J=5,0 Hz, 1H)	ES + 511,5	A
Ph	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	H	-OMe	(CHLOROFORMD) 1,5 (m, 18 H) 4,0 (s, 3 H) 4,3 (m, 4 H) 5,7 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 6,6 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H) 7,1 (d, J=5,2 Hz, 2H) 7,2 (m, 2H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (m, 2 H) 8,1 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H) 8,5 (d, J=4,4 Hz, 2H)	ES + 511,5	A
H	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	-NMe2	H	(CHLOROFORMD) 1,2 (m, 18 H) 3,3 (s, 6H) 4,2 (m, 2H) 4,5 (m, 2 H) 6,2 (d, J=5,9 Hz, 1H) 6,6 (d, J=3,4 Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,2 (m, 3H) 7,6 (m, 1H) 8,0 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 8,5 (d, J=3,4 Hz, 1H)	ES + 448,5	A
H	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	-NMe2	H	(CHLOROFORMD) 1,4(m, 18 H) 3,3 (s, 6 H) 4,3 (m, 4 H) 6,2 (d, J=6,3 Hz, 1 H) 6,6 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 6,9 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,9 (d, J=6,3 Hz, 1 H) 8,5 (m, 3 H)	ES + 448,5	A

X	Y	R1	R2	R3	R4	Z1	Z2	NMR	MS	Vía síntesis
H	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	-NMePh	H	(CHLOROFORMD) 1,4 (m, 18 H) 3,5 (s, 3 H) 4,1 (m, 2 H) 4,5 (d, J=5,0 Hz, 2 H) 5,2 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 6,5 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 6,7 (d, J=3,6 Hz, 2 H) 7,2 (m, 5 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (m, 1 H) 8,1 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,5 (dd, J=5,0, 0,8 Hz,	ES + 510,4	A
H	H	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclohexilo	H	-NMePh	H	(CHLOROFORMD) 1,2 (m, 18 H) 3,5 (s, 3 H) 4,1 (m, 2 H) 4,4 (m, 2 H) 5,2 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 6,5 (d, J=5,7 Hz, 1 H) 6,7 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 7,2 (m, 6 H) 7,4 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 8,0 (d, J=5,7 Hz, 1 H) 8,5 (m, 2 H)	ES + 510,4	A

Otros compuestos de acuerdo con la invención que contienen una cadena C6, ciclopentilo (con n = 3 y R = cicloheptilo y Z1 = Z2 = H):

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (ES +)	Vías síntesis
Ph	H	H	CH(Me)Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 508,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH(Ph)Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 570,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	(4')-piperidinobenilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 577,5	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-S(O2)NH2-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 573,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-pyr	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 495,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-Me-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 508,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-Cl-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 528,4/530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-Cl-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 528,4/530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-NO2	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 539,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	(4')-piperidinoEtOCO	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 559,5	A/cloruro ácido

ES 2 308 510 T3

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (ES +)	Vías síntesis
Ph	H	H	CH2-(2',4')-Cl-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,3/564,3/566,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-benzo[b]ciclohexilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 534,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CW2-(4')-NO2	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 539,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-CF3-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-CF3-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-CF3-O-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 578,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH(CH2OH)Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 524,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-MeO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 524,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3,4- metilendioxi)benceno)	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 538,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-COOH-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 538,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	benzo[b]ciclopentilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 520,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-Br-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 572,3/574,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-Cl-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 528,4/530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 512,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 512,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-Me-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 508,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-Me-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 508,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	(CH2)2-(2')-pyr	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 509,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3')-MeO-(4')- OH]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 540,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-CF3-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-I-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 620,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-Me]-furan-5- yl	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 498,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3',5')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2',4')-MeO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 554,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3',5')-MeO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 554,4	A/cloruro ácido

ES 2 308 510 T3

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (ES +)	Vías síntesis
Ph	H	H	CH2-allyl	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 444,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-furanilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 484,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')- benzocromanilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 550,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-tienilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 500,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2',3')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 530,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-NO2-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 539,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-CF3-O-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 578,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-CF3-O-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 578,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-F-(5')-CF3-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 580,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-CF3-(4')-F]- Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 580,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3')-CF3-(4')-F]- Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 580,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3')-Cl-(4')-CF3]- Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 596,4 /598,4 con 1 Cl	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2'4')-CF3-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 630,1	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-MeO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 524,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-MeO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 524,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-F-(4')-F]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-F-(5')-F]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-F-(6')-F]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3',4')-F-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 530,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-naftilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 544,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2',3')-MeO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 554,5	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3',4')-Cl-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,3/564,3/566,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3',4',5')-MeO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 584,5	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3')-Br-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 572,3/574,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(4')-Br-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 572,3/574,3	A/cloruro ácido

ES 2 308 510 T3

X	Y	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos (ES +)	Vías síntesis
Ph	H	H	CH2-vinilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 458,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-F-(5')-Br]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 590,3/592,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(2')-EtO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 538,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3',4')-MeO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 554,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3')-F-(5')-CF3]- Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 580,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-(CH3)2N-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 537,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3')-Me tien-2-ilo	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 514,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	(CH2)-[(2')-Cl-(6')-Me]- Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 542,4/544,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-Cl-(4')-F]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 546,4/548,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(3')-Cl-(4')-F]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 546,4/548,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2',6')-MeO]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 554,5	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-Cl-(4')-Cl]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,3/564,3/566,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(2')-Cl-(5')-Cl]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,3/564,3/566,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-[(6')-Me-(2',5')- Cl]-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 562,3/564,3/566,3	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(3',5')-MeO-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 576,4/578,4/580,4	A/cloruro ácido
Ph	H	H	CH2-(4')-i-Ph	(rac)-cicloheptilo	H	ES + = 620,3	A/cloruro ácido

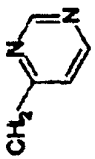
Los compuestos preferidos de fórmula (I) que contienen una cadena C7 (en donde n = 4 y R4 = H) se indican en la siguiente tabla, en donde Z representa uno de los cuatro metilenos de -(V)n- o un átomo de oxígeno (si la cadena hidrocarbonada de fórmula general (I), representada por -(V)n-, en otras palabras -(CH₂)n-, está interrumpida por oxígeno) y en donde Z1 = Z2 = H:

TABLA 3

X	Y	Z	R1	R2	R3	NMR	ES+	Via síntesis ácido/amida
Ph	H	CH2	H	CH2Ph	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6) :0.62-2.17(18H, m); 4.06-4.52(4H, m); 7.01-7.61 (9H, m); 7.61-7.89 (2H, m); 7.95 (1H, m); 8.15-8.58(3H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6) :0.88-2.10(18H, m); 4.22-4.38(4H, m); 7.13-7.29 (4H, m); 7.39-7.48(2H, m); 7.67- 7.76(3H, m); 7.96 (1H, s); 8.26- 8.49 (4H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH2	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6) :0.89-2.08 (18H, m); 4.20-4.34 (4H, m); 7.14-7.30 (4H, m); 7.38-7.49 (2H, m); 7.66-7.76 (2H, m); 7.96 (1H, s); 8.25-8.35 (2H, m); 8.39-8.52 (3H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH2	H	CH2-(4')-SO2MePh	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6) :0.90-2.10 (18H, m); 3.14 (3H, s); 4.22-4.39 (4H, m); 7.12-7.31 (2H, m); 7.39-7.53 (4H, m); 7.67-7.77 (2H, m); 7.82-7.92 (2H, m); 7.96 (1H, s) 8.26-8.49 (3H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH2		CH2-(6')-Me-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6) :0.91-2.16 (18H, m); 2.39 (3H, s); 4.16-4.49 (4H, m); 6.86-7.35 (4H, m); 7.35-7.84 (5H, m); 7.95 (1H, s); 8.15-8.54 (3H, m).		A/EDCI

X	Y	Z	R1	R2	R3	NMR	ES+	Vía síntesis ácido/amida
Ph	H	O		CH ₂ Ph	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d ₆): 0.78-2.94 (12H, m); 3.17-3.37 (2H, m); 3.61-3.77 (2H, m); 4.13-4.24 (2H, m); 4.35-4.46 (2H, m); 7.10-7.31 (7H, m); 7.35- 7.47 (2H, m); 7.62- 7.73 (2H, m); 7.93 (1H, s); 8.05-8.33 (3H, m).		A/EDCI
Ph	H	O		CH ₂ -(4')- SO ₂ MePh	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d ₆): 0.86-2.11 (10H, m); 3.09-3.39 (2H, m); 3.66-3.81 (2H, m); 4.23-4.48 (4H, m); 7.14-7.28 (2H, m); 7.37- 7.48 (4H, m); 7.64- 7.72 (2H, m); 7.79-7.87 (2H, m); 7.95 (1H, s); 8.19-8.32 (3H, m).		A/EDCI
Ph	H	O	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d ₆): 0.71-2.21 (12H, m); 3.22-3.41 (2H, m); 3.65-3.81 (2H, m); 4.22-4.50 (4H, m); 7.12-7.30 (4H, m); 7.35- 7.48 (2H, m); 7.62- 7.75 (3H, m); 7.95 (1H, s); 8.16- 8.47 (4H, m).		A/EDCI
Ph	H	O	H	CH ₂ -(4')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d ₆): 0.80-2.158 (12H, m); 3.22-3.40 (2H, m); 3.67-3.82 (2H, m); 4.14-4.30 (2H, m); 4.37-4.55 (2H, m); 7.14- 7.30 (4H, m); 7.39- 7.48 (2H, m); 7.65-7.74 (2H, m); 7.95 (1H, s); 8.18-8.50 (5H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH ₂	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo	(DMSO-d ₆): 0.63-2.25 (20H, m); 4.08-4.66 (4H, m); 7.02-8.18 (10H, m); 8.18-8.71 (4H, m).		A/EDCI

X	Y	Z	R1	R2	R3	NMR	ES+	Via síntesis ácido/amida
Ph	H	CH2	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclohexilo	(DMSO-d6): 0.60-2.21 (20H, m); 4.06-4.60 (4H, m); 7.03-7.63 (6H, m); 7.63-7.89 (2H, m); 7.95 (1H, s); 8.18-8.75 (5H, m).		A/EDCI
iPr	H	CH2	H	CH2-(3')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(CDCl3): 0.54-2.17 (24H, m); 3.04- 3.27 (1H, m) 3.88-4.66 (4H, m); 6.50-7.42 (4H, m); 7.43-8.32 (3H, m); 8.32-8.71 (2H, m).		A/EDCI
iPr	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(CDCl3): 0.59-2.20 (24H, m); 2.97- 3.34 (1H, m); 3.96-4.72 (4H, m); 6.64-7.44 (5H, m); 7.47-8.67 (4H, m).		A/EDCI
iPr	H	CH2	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(CDCl3): 0.68-2.16 (24H, m); 2.97- 3.33 (1H, m); 3.90-4.65 (4H, m); 6.62-7.38 (5H, m); 7.65-8.34 (2H, m) 8.34-8.67 (2H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH2	H	CH2-(4')-pyr	(rac)-cicloheptilo	(DMSO-d6): 0.60-2.13 (22H, m); 4.15-4.40 (4H, m); 7.10-7.80 (8H, m); 7.97 (1H, s); 8.20-8.55 (5H, m).		A/EDCI
Ph	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-cicloheptilo	(DMSO-d6): 0.60-2.20 (22H, m); 4.11-4.50 (4H, m); 7.08-7.82 (9H, m); 7.96 (1H, s); 8.20-8.60 (4H, m).		A/EDCI

X	Y	Z	R1	R2	R3	NMR	ES+	Via síntesis ácido/amida
Ph	H	CH2	H		(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D6) 1.3 (m, 15 H) 1.8 (m, 4 H) 2.0 (m, 1 H) 4.3 (m, 4 H) 7.2 (dd, J=7.5, 5.1 Hz, 1H) 7.3 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1 H) 7.4 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 8.0 (s, 1 H) 8.3 (m, 2 H) 8.5 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 8.7 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 9.1 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	ES + 482.5	A/EDCI
Ph	H	CH2	H	CH2-(2')-pyrazinyl	(rac)-ciclopentilo			A/EDCI
Ph	H	Ph	H	CH2-(2H)-pyrazin-5-yl	(rac)-ciclopentilo			A/EDCI
(3')-Pyr	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D6) 1.3 (m, 17 H) 2.0 (m, 1 H) 4.2 (m, 4H) 7.3 (m, 4H) 7.7 (m, 1H) 8.1 (m, 2H) 8.5 (m, 5 H) 9.0 (s, 1 H)		A/EDCI then D
(4')-Pyr	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D6) 1.3 (m, 13 H) 1.8 (m, 4 H) 2.0 (m, 1H) 4.3 (m, 4H) 7.2 (m, 3H) 7.6 (m, 4H) 8.4 (m, 4 H) 8.6 (d, J=6.0 Hz, 2 H)		A/EDCI then D
(4')-Pyr	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo			
(2')-Pyr	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo			
(3')-Pyr	H	CH2	HS	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclohexilo			
Br	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D6) 1.3 (m, 13 H) 1.8 (s, 4 H) 2.0 (m, 1 H) 4.2 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 4.3 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 7.2 (m, 3 H) 7.7 (m, 1H) 7.8 (m, 2H) 8.4 (m, 3 H)	ES + 483.2/485.2	A/EDCI

X	Y	Z	R1	R2	R3	NMR	ES+	Vía síntesis ácido/amida
(4')-OH-Ph	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D6) 1.4 (m, 13 H) 1.8 (m, 4 H) 2.0 (m, 1 H) 4.2 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 4.3 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 6.8 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.2 (m, 3 H) 7.5 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 8.2 (m, 2 H) 8.4 (m, 2 H) 9.4 (s, 1 H)		A/EDCI then D
(3')- [MeO(CH2)2O]Ph	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo		ES + 555.5 (M+H+) 278.6 (M+2H+) ES - 599.6 (M+HCOO-)	vía D + modificación R2
Ph	H	CH2	H	CH2-(5')-triazinyl	(rac)-ciclopentilo			
Ph	H	CH2	H	CH2-(5')-[(4')-MeO- Ph- CH2]-triazolyl	(rac)-ciclopentilo	(chloroform-d) 1.5 (m, 19 H) 2.0 (m, 1 H) 3.7 (s, 3 H) 4.3 (m, J=41.2 Hz, 4H) 5.3 (s, 2H) 6.9 (m, 2H) 7.2 (m, 4H) 7.4 (m, 2H) 7.7 (m, 2H) 7.8 (m, J=4.8 Hz, 1 H) 7.9 (m, J=4.4 Hz, 1 H) 8.3 (m, J=5.2, 3.9 Hz, 2 H) 8.5 (m, 1 H)	ES + 605.4	EDCI
(2')-pyr	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D6) 1.4 (m, 13 H) 1.9 (m, 5 H) 4.3 (m, 4H) 7.2 (m, 4H) 7.8 (m, 3H) 8.4 (m, 4H) 8.6 (d, J=4.0 Hz, 1 H) 8.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H)	ES + 482.5	EDCI then D
(4')-OH-	H	CH2	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo			

X	Y	Z	R1	R2	R3	NMR	ES+	Via síntesis ácido/amida
(4')-[MeO- (CH ₂) ₂ -O]-Ph	H	CH ₂	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D ₆) 1.5 (m, 18 H) 3.3 (s, 3 H) 3.7 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 2 H) 4.1 (m, 2 H) 4.3 (d, J=6.3 Hz, 4 H) 7.0 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.2 (m, 3 H) 7.7 (m, 3 H) 7.8 (s, 1 H) 8.3 (m, 3 H) 8.5 (m, 1 H)	ES + 555.5 (M+H ⁺) 278.6 (M+2H ⁺)	
(3')-OH-Ph	H	CH ₂	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D ₆) 1.3 (m, 20 H) 4.2 (m, 4 H) 5.1 (s, 2 H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (m, 4 H) 7.7 (m, 2 H) 8.0 (m, 3 H) 8.3 (m, 2 H) 8.4 (t, J=5.8 Hz, 1 H)	ES + 497.6	A/EDCl then D
(4')OSiMe ₂ tBu- Ph	H	CH ₂	H	CH ₂ -(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-D ₆) 0.2 (s, 6H) 1.2 (m, 18 H) 1.0 (s, 9 H) 4.3 (t, J=7.0 Hz, 2H) 4.3 (d, J=5.7 Hz, 2H) 6.9 (m, 2 H) 7.2 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (m, 1H) 7.9 (s, 1H) 8.3 (m, 2 H) 8.4 (m, 2 H)	ES + 611.6	A/EDCl then D

ES 2 308 510 T3

Los compuestos preferidos de fórmula (I) que contienen una cadena C8 (en donde n = 5 y R4 = H, y en donde Z1 = Z2 = H) son los siguientes:

TABLA 4

Ejemplos	X	Y	R1	R2	R3	Datos analíticos (NMR)	Vía síntesis ácido/amida
487993	Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6): 0.82-2.22 (20H,m); 4.10-4.58 (4H, m); 6.97-7.89 (9H, m); 7.97 (1H, s); 8.19-8.67 (4H, m).	A/EDCI
487997	Ph	H	H	CH2-(2')-pyr	(rac)-ciclopentilo	(DMSO-d6) : 0.66-2.26 (20H,m); 4.09-4.57 (4H, m); 7.02-7.93 (8H, m); 7.97 (1H, s); 8.18-8.86 (5H, m).	A/EDCI

Los compuestos que son incluso más preferidos son los siguientes compuestos:

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-benzil-2-ciclopentil-7-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridilmetil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-metoxycarbonil)fenil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-n-butyl)fenilmetil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-heptanamida

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-benzil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-benzil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridilmetil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-aminosulfonyl)fenilmetil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridilmetil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-metoxycarbonil)fenil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-piridil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-fluor)fenilmetil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-hexanamida

N-(1-feniletil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(6-fluorquinol-2-ilmetilpiperidino)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

5 *N*-(2-piridil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)octanamida

N-benzil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

10 *N*-(2-piridil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)octanamida

N-(4-piridil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

15 *N*-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-(2,3-ciclopentenil)-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida (un enantiómero)

20 *N*-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida (el enantiómero del compuesto anterior)

N-(2-piridil)-2-ciclopentil-6-[3-(pirid-3-il)-7-azaindol-1-il]heptanamida

N-(2-piridil)-2-ciclopentil-6-[3-(pirid-4-il)-7-azaindol-1-il]heptanamida

25 *N*-(2-hidroxi-1-fenil)etil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-hexanamida

N-(4-fluorfenil)metil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-hexanamida

N-(2'-piridino)metil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-6-metoxi-7-azaindol-1-il)hexanamida

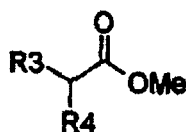
30 *N*-(4'-piridino)metil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-6-metoxi-7-azaindol-1-il)hexanamida

y también las sales, N-óxidos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) se pueden preparar por amidación por vía de EDCL o cloruro de ácido o su ácido precursor de fórmula (Ia), obteniéndose este último de acuerdo con una de las vías de síntesis A, B o C, como se describen en las figuras adjuntas.

40 La presente invención se refiere también a un procedimiento (referido como vía de síntesis A) para la preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque incluye las etapas consistentes en:

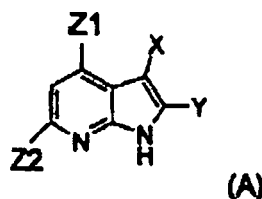
(i) realizar una alfa-alkilación sobre un éster de fórmula IV:



(IV)

especialmente en presencia de LDA/DMPU, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, preferentemente con un dibromoalquilo Br-CH₂-[V]_{n-1}-CH₂-Br.

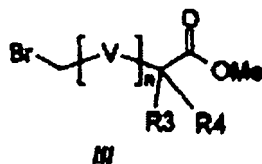
(ii) realizar una alquilación sobre el azaindol de fórmula (A):



(A)

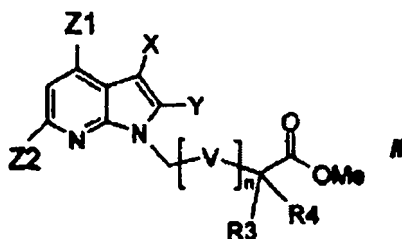
en donde X, Y, Z1 y Z2 se definen como anteriormente,

con el bromoéster de fórmula III obtenido,

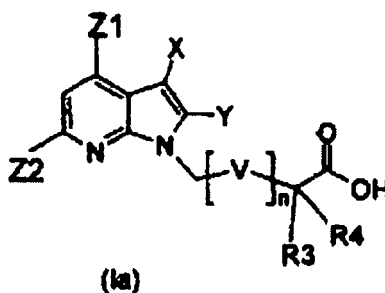


especialmente en presencia de NaH en un disolvente, tal como DMF.

- (iii) realizar una hidrólisis sobre el éster de fórmula II obtenido, especialmente en presencia de una base, tal como KOH, en un disolvente, por ejemplo una mezcla de etanol/agua, y



- (iv) realizar una amidación sobre el ácido de fórmula Ia obtenido por reacción con la correspondiente amina, por vía de EDCL o cloruro de ácido, especialmente en presencia de DMAP, en un disolvente, tal como diclorometano (DCM)



La presente invención también se refiere a un procedimiento (referido como guía de síntesis B) para la preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque incluye las etapas consistentes en:

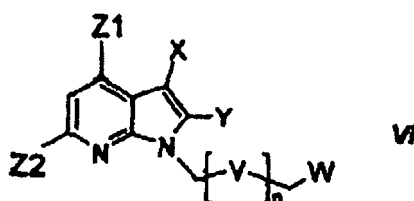
- (i) realizar una N-alkilación azoindólica sobre un compuesto de fórmula (A) descrito anteriormente, con un compuesto de fórmula



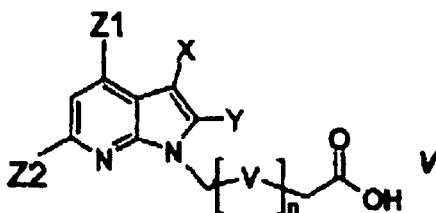
en donde W representa preferentemente un radical COOMe o CN,

en presencia de una base, tal como NaH.

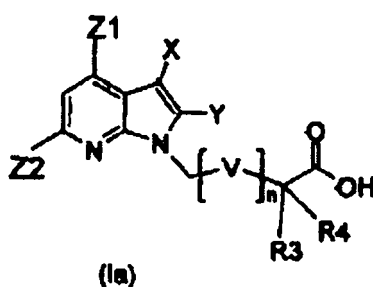
- (ii) realizar una hidrólisis sobre el éster o del nitrilo de fórmula VI obtenido, por ejemplo con KOH en etanol acuoso,



- (iii) realizar una alfa-alquilación sobre el ácido de fórmula V obtenido, especialmente con un compuesto de fórmula R3Br o R4Br, respectivamente, preferentemente en presencia de una base tal como LDA

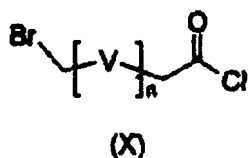


para dar el compuesto de fórmula (Ia), el cual se puede convertir a una amida como se ha descrito en la vía de síntesis A.

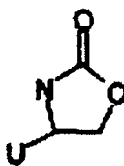


La presente invención se refiere también a un procedimiento (referido como vía de síntesis C) para la preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque incluye las etapas consistentes en:

- (i) reaccionar un cloruro de bromoalcanoilo de fórmula X

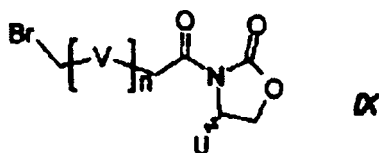


con una 2-oxazolidinona que tiene la siguiente fórmula:

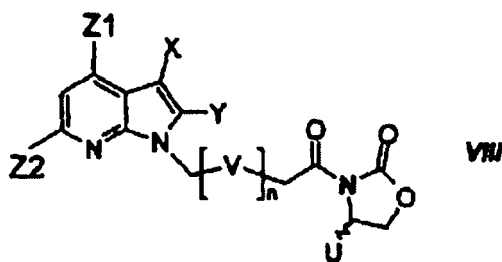


en donde U es CH2Ph (R o S), u opcionalmente i-Pr, especialmente en presencia de una base, tal como BuLi, en un disolvente, tal como THF,

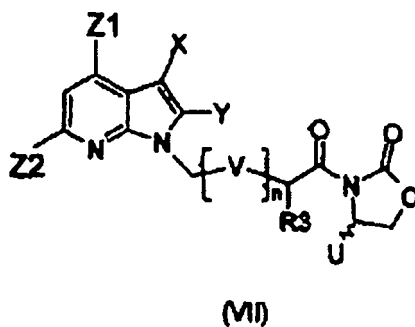
- (ii) realizar una alquilación azoindólica sobre un compuesto de fórmula (A) descrito anteriormente con el bromuro de fórmula IX obtenido



- (iii) realizar una alquilación alfa-oxazolidinónica estereoespecífica preferentemente de configuración R sobre el compuesto de fórmula VIII obtenido, especialmente con yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como LDA, en un disolvente, tal como THF

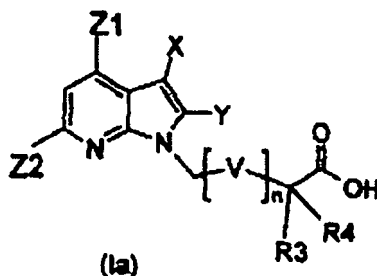


- (iv) realizar una hidrólisis oxazolidinónica sobre el compuesto de fórmula VII obtenido, por ejemplo con 30% LiOH/H₂O₂



y

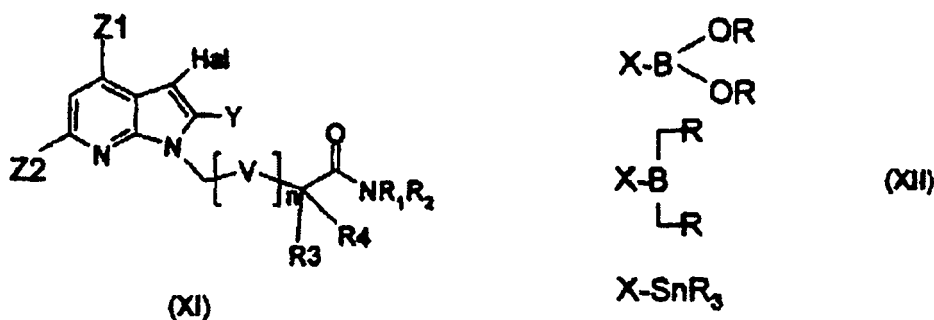
- (v) realizar una amidación sobre el ácido de fórmula Ia obtenido



en donde R₄ = H, con EDCL o cloruro de ácido.

Este procedimiento permite la preparación estereoespecífica de compuestos de fórmula (I) en rendimientos muy satisfactorios.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende las etapas de efectuar un acoplamiento entre un compuesto de fórmula (XI), que se puede preparar según una de las vías A, B o C, con un compuesto de fórmula (XII), en presencia de una base suave y un derivado de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (vía D)



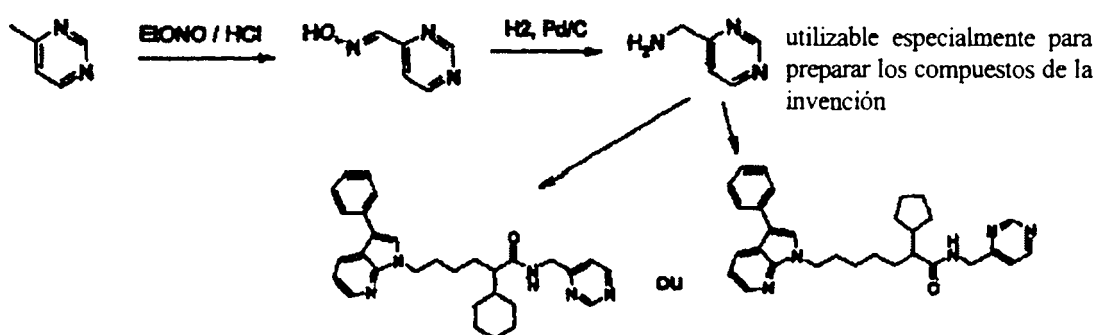
en donde, en la fórmula (XI), Hal representa un átomo de halógeno, especialmente bromo, y en donde, en la fórmula (XII) R puede ser H o alquilo en compuestos del tipo $\text{XB}(\text{OR})_2$ o R puede ser un alquilo, tal como metilo para compuestos del tipo $\text{XB}(\text{CH}_2)_2\text{R}$, o R puede ser un alquilo, tal como butilo para compuestos del tipo XSnR_3 .

Los compuestos obtenidos a partir del procedimiento D se pueden modificar con el fin de obtener los productos deseados (I), por aplicación o adaptación de métodos conocidos *per se* o descritos en el ejemplo 8.

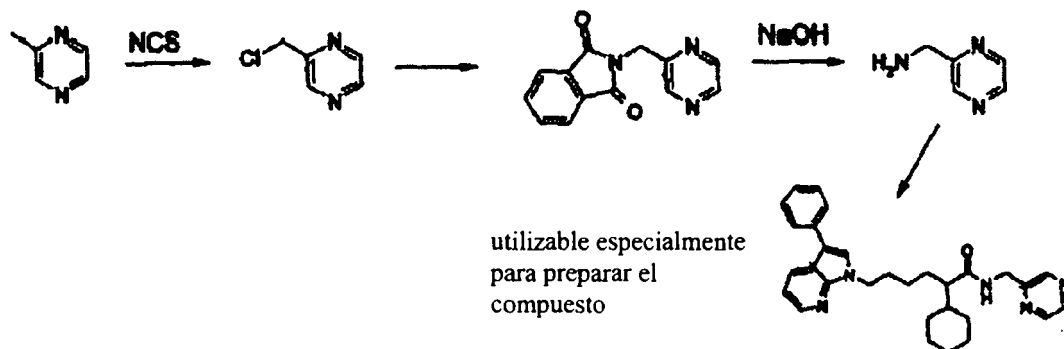
Las aminas que se pueden emplear para las reacciones de amidación descritas anteriormente en las diversas vías del procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden elegir entre cualesquiera aminas correspondientes al producto final deseado. Las aminas adecuadas pueden ser especialmente comercialmente disponibles o se pueden sintetizar por aplicación o adaptación de un método conocido *per se*.

Más concretamente, las aminas que son adecuadas para la preparación de ejemplos representativos de compuestos según la invención, se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos:

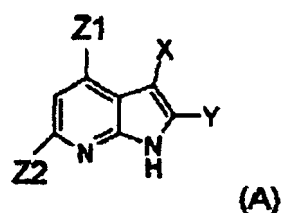
1) De acuerdo con los métodos descritos en Justus Liebig Ann. Chem. 1970, 737, 39-44 and Bull. Soc. Chim. Bleg. 1982, 91 (2), 153:



2) y de acuerdo con los métodos descritos en JOC 1973, 38, 2049 y J. Med. Chem. 1968, 11, 911

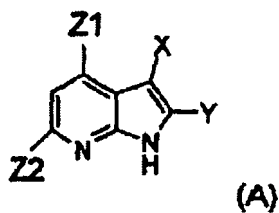


Los compuestos de fórmula (A):

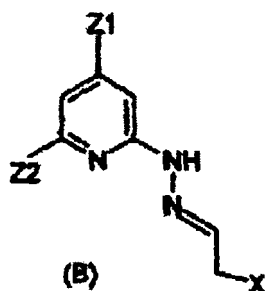


en donde Z1, Z2 y X se definen como anteriormente e Y es diferente de H, se pueden preparar por aplicación o adaptación del método descrito en Tetrahedron 1992, 48(5), 939-952.

Los compuestos de fórmula (A):

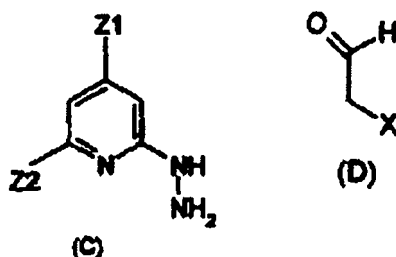


en donde Z1, Z2 y X se definen como anteriormente e Y representa H se pueden obtener por aplicación o adaptación del método descrito en el Canadian Journal of Chemistry 1966, 44, 2455-2457. Los mismos se pueden obtener especialmente a partir de los compuestos de fórmula (B)

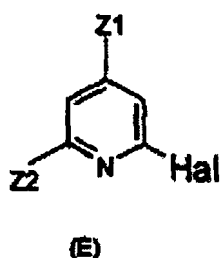


en presencia de dietilenglicol.

Los compuestos de fórmula (B) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (C) por acoplamiento con los compuestos de fórmula (D):



Los compuestos C se pueden obtener por vía de la acción de hidrazina sobre los correspondientes compuestos (E):



Los productos de partida y reactivos son comercialmente disponibles o se pueden preparar por aplicación o adaptación de medios ya conocidos *per se*.

Los compuestos N-óxido se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (I) especialmente por reacción con un agente oxidante, por ejemplo ácido cloroperbenzoico.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula I según la invención, en combinación con uno o más excipientes.

Estas composiciones se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas de tipo gel o gránulos con liberación inmediata o con liberación controlada, intravenosamente en forma de una solución inyectable,

ES 2 308 510 T3

transdérmicamente en forma de un dispositivo transdérmico adhesivo o localmente en forma de una solución, crema o gel.

Una composición sólida para administración oral se prepara añadiendo al principio activo una carga y, cuando resulte adecuado, un aglutinante, desintegrante, lubricante, colorante o corrector del sabor, y conformando la mezcla a un comprimido, comprimido revestido, gránulo, polvo o cápsula.

Ejemplos de posibles cargas incluyen lactosa, almidón de maíz, sucrosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio, y ejemplos de aglutinantes incluyen poli(alcohol vinílico), poli(viniléter), etilcelulosa, metilcelulosa, acacia, goma de tragacanto, gelatina, laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, citrato cálcico, dextrina y pectina. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. El colorante puede ser cualquier colorante permitido para su uso en medicamentos. Ejemplos de correctores del sabor incluyen polvo de cacao, menta en forma de hierba, polvo aromático, menta en forma de aceite, borneol y polvo de canela. Ni que decir tiene que el comprimido o gránulo puede ser revestido adecuadamente con azúcar, gelatina o similar.

La forma inyectable que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo se prepara, cuando resulte adecuado, mezclando dicho compuesto con un regulador del pH, un tampón, un agente de suspensión, un solubilizante, un estabilizante, un agente de tonicidad y/o un agente conservante, y convirtiendo la mezcla a una forma para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, de acuerdo con un procedimiento convencional. Cuando resulte adecuado, la forma inyectable obtenida puede ser liofilizada por medio de un proceso convencional.

Ejemplos de posibles agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, acacia, goma de tragacanto en polvo, carboximetilcelulosa sólida y monolaurato de sorbitán polietoxilado.

Ejemplos de posibles solubilizantes incluyen aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polietoxilado y el éster etílico de ácido graso de aceite de ricino.

Además, los posibles estabilizantes incluyen sulfito sódico, metasulfito sódico y éter, mientras que los posibles agentes conservantes incluyen p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol y clorocresol.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites (0,5 mg a 1.000 mg) dependiendo de la indicación terapéutica y de la vía de administración y también de la edad y peso del individuo.

Los compuestos de fórmula I y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles como inhibidores de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP). Como tales, los mismos se pueden emplear en el tratamiento de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad, aterosclerosis y dislipidemia relacionada con diabetes.

De este modo, de acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere al uso de un compuesto o de una composición farmacéutica según la invención en la preparación de un medicamento que inhibe la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos.

Los compuestos de la invención también permiten inhibir la secreción de apoproteína B (ApoB).

Los compuestos de la invención muestran también su actividad por inhibición de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La demostración de la inhibición de la secreción de VLDL posibilita demostrar la actividad *in vivo* de los compuestos de la invención.

La actividad *in vivo* se puede demostrar simplemente en ratas Wistar efectuando el siguiente protocolo operativo. Se efectúa la medición de la secreción hepática de VLDL bloqueando la degradación de las VLDLs por vía de inyección i.v. de Triton (Tyloxapol) a 400 mg/kg después de permanecer en ayunas durante 2 horas. La evaluación de la secreción de VLDL se efectúa determinando la acumulación de triglicéridos y colesterol en la corriente sanguínea en un periodo de 5 horas. Los compuestos de la invención reducen esta secreción hepática de VLDLs.

Los ejemplos proponen además dos protocolos operativos para demostrar la inhibición de MTP y la inhibición de la secreción de ApoB.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle.

Los espectros de resonancia magnética nuclear son los espectros protónicos, adquiridos a 300 MHz y a temperatura ambiente. Los cambios químicos se expresan en ppm y su referencia se toma en cada caso sobre la señal del disolvente deuterado (cloroformo a 7,25 ppm o dimetilsulfóxido a 2,5 ppm).

Las señales se describen por medio de las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, td = triplete de dobletes, m = multiplete.

Los espectros de masa son adquiridos en una máquina Waters/Micromass Plafform-LC LC/MS en el modo de electropulverización positiva con un voltaje en el cono de 20 voltios.

P.f. representa el punto de fusión.

MS representa los datos de espectrometría de masas.

NMR representa los datos de resonancia magnética nuclear.

Ejemplos

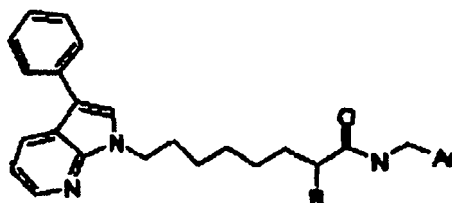
Ejemplos representativos de métodos para la preparación de los compuestos de la invención

Algunos de los compuestos ejemplificados a continuación como ilustraciones presentan $Z1 = Z2 = H$. Ni que decir tiene que los procedimientos a continuación descritos se pueden efectuar de la misma manera con los compuestos en donde $Z1$ y $Z2$ se definen como anteriormente.

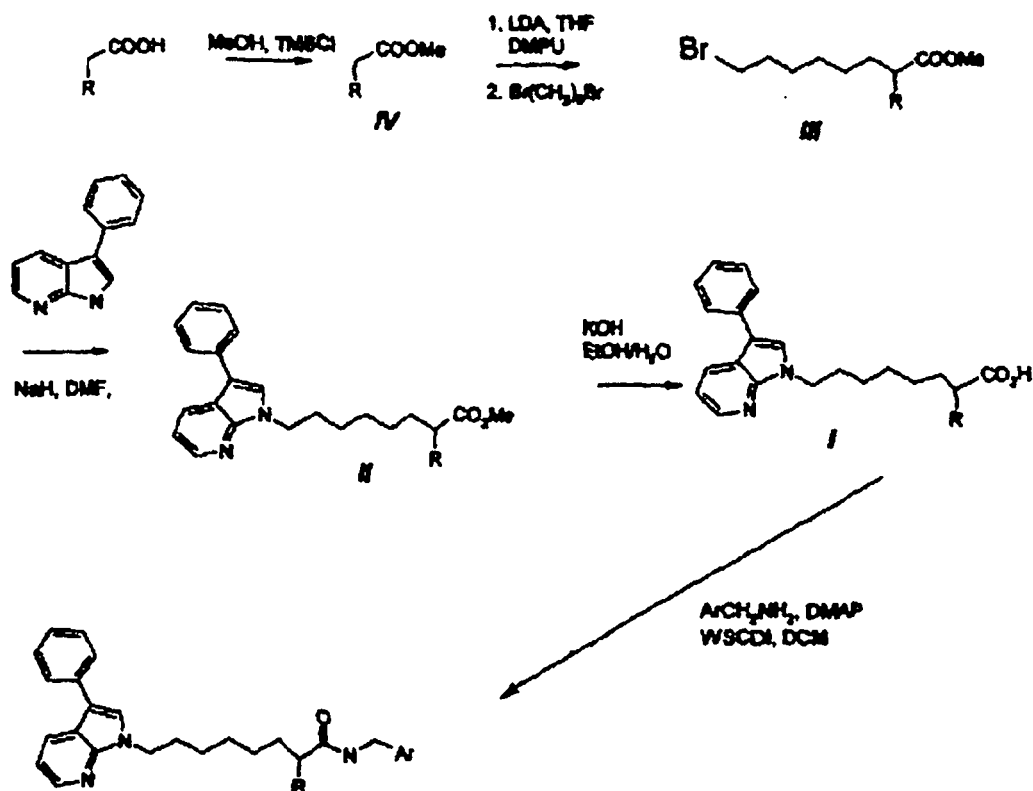
Ejemplo 1

Preparación según la vía A de los compuestos de la invención “que contienen una cadena C8, ciclopentilo” de fórmula (I) en donde $Z1 = Z2 = H$, $n = 5$, es decir $V = -(CH_2)_5-$, $X = Ph$, $Y = H$, $R1 = H$, $R2 = -CH_2-Ar$, con $Ar = (2')pyr$, o $(4')pyr$; $R3 = R =$ ciclopentilo y $R4 = H$.

Los compuestos de la invención que tienen la siguiente fórmula:



se pueden obtener de acuerdo con el siguiente esquema de reacción detallado a continuación:



ES 2 308 510 T3

1.1 Síntesis del éster IV: En un matraz de 50 ml en forma de pera se introducen 5,15 g (39 mmol) de ácido ciclopentilacético, 2,45 ml (59 mmol) de metanol y 2,52 ml (20 mmol) de cloruro de trimetilsililo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se forman dos fases. Se añade NaHCO_3 a pH alcalino, se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 , se lava con H_2O , se seca y evapora (50°C/80 mm Hg); se obtienen 5,5 g (99%) del éster 300DN41 IV en forma de un aceite.

^1H NMR: (CDCl_3): 1,02-1,29 (2H, m); 1,43-1,99 (6H, m); 2,09-2,46 (3H, m); 3,64 (3H, s).

Como otros ácidos de partida, se pueden mencionar ácido ciclohexilacético, ácido 3-metilvalérico, ácido 2-ciclopenteno-1-acético, ácido fenilacético, ácido isovalérico, ácido 3,3-dimetilbutílico, ácido ciclopentilacético y ácido cicloheptilacético.

1.2 Síntesis del bromoéster III: Se disuelven 19,3 ml (39 mmol) de LDA en 45 ml de THF anhidro en un reactor de 250 ml, bajo N_2 , y se enfría a -70°C. Se añaden 5,48 g (39 mmol) del éster IV y se continúa la agitación a -70°C durante 1 hora. Se añaden entonces gota a gota 12 ml (77 mmol) de dibromohexano y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a -20°C. Se añaden lentamente 20 ml de agua y la temperatura se sube a temperatura ambiente. Se añaden 195 ml de solución saturada de NH_4Cl , se extrae la mezcla con EtOAc y los extractos se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El producto se destila a 0,1 mm Hg y se obtienen 2,8 g del bromoéster III 300DN47 a 115-118°C.

^1H NMR: (CDCl_3): 0,85-2,34 (2H, m); 2,34-2,64 (1H, m); 3,22-3,46 (1H, m); 3,65 (3H, s).

Otros agentes alquilantes que pueden ser mencionados incluyen: 1,4-dibromobutano; 1,5-dibromopentano; 1,6-dibromohexano; 2-bromoetiléter.

Otro éster de partida (R4 distinto de H) que se puede mencionar es el ciclopentanocarboxilato de metilo.

1.3 Síntesis del éster II: Se disuelven 0,36 g (9 mmol) de NaH al 60% en 20 ml de DMF en un matraz de 100 ml y tres cuellos bajo N_2 . Se añaden gota a gota 1,57 g (8 mmol) de 3-fenilpirrol[2,3-b]piridina disueltos en 20 ml de DMF. La mezcla se calienta a 50°C durante 1 hora. Se añade entonces el bromoéster III como una solución en 5 ml de DMF a temperatura ambiente, y se continúa la agitación durante la noche. Se añade agua gota a gota y la mezcla se vierte entonces sobre un exceso de agua, se extrae con EtOAc, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. Después de la cromatografía instantánea sobre gel de sílice con EtOAc/heptano 1/3, se obtienen 1,64 g del producto II 300DN48.

^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$): 0,88-2,20 (2H, m); 3,54 (3H, s); 4,17-4,41 (2H, m); 7,09-7,32 (2H, m); 7,35-7,51 (1H, m); 7,63-7,78 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,21-8,37 (2H, m).

Otros azoindoles de partida que pueden ser mencionados incluyen: 2-fenil-pirrol[2,3-b]piridina y pirrol[2,3-b]piridina.

1.4 Síntesis del ácido I: A 1,56 g (3,73 mmol) del éster II se añaden 1,2 g (5,5 mmol) de KOH disueltos en 40 ml de EtOH. La mezcla de reacción se refluxe durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con HCl al 16% y luego con HCl N: pH = aproximadamente 4,5 (medidor del pH). La mezcla resultante se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Se obtienen 1,29 g del ácido I.

300DN050: ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$): 0,90-2,08 (2H, m); 4,15-4,41 (2H, m); 7,06-7,33 (2H, m); 7,61-7,80 (2H, m); 7,97 (1H, s); 8,16-8,40 (2H, m); 11,97 (1H, s ancho).

Este ejemplo ilustra las etapas en la preparación de un compuesto que contiene una cadena C8.

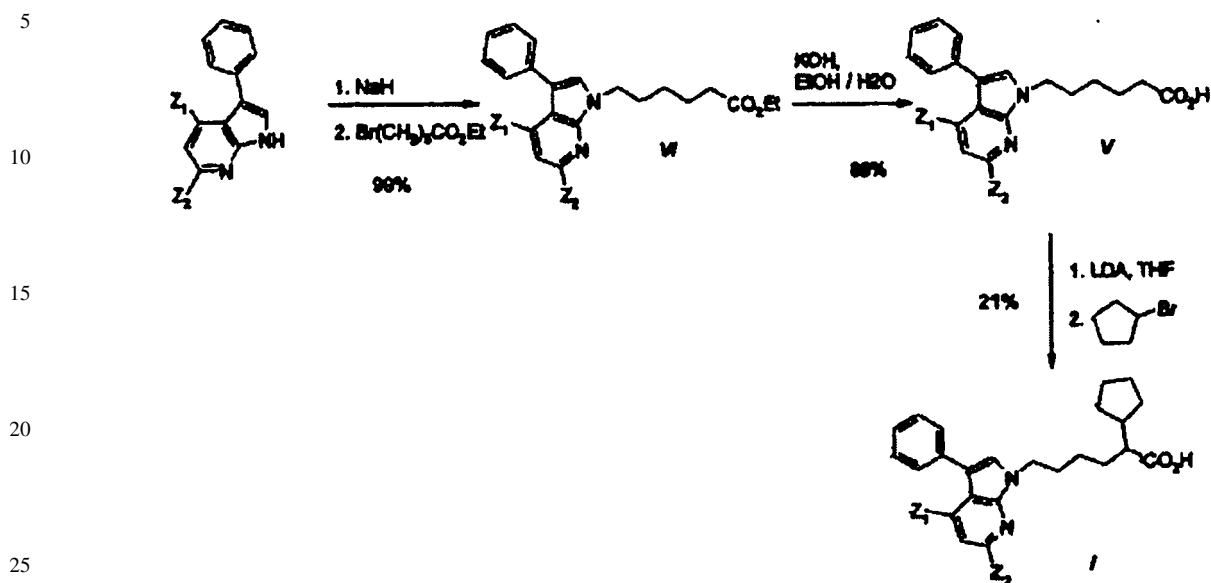
La última etapa es una amidación del ácido precursor I para obtener un compuesto de la invención.

Como otros ejemplos de compuestos que se pueden obtener según la vía A, se pueden mencionar los compuestos que contienen una cadena C6 con R3 siendo posiblemente ciclohexilo, 2-butilo, (2',3')-ciclopentilo, fenilo, isopropilo, cicloheptilo, terc-butilo; compuestos que contienen una cadena C7, R3 = ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; compuestos que contienen una cadena éter, R = ciclopentilo; véanse las correspondientes figuras anexas a la presente descripción que ilustran sus esquemas de síntesis.

Ejemplo 2

Preparación según la vía B del precursor ácido del compuesto de la invención de fórmula (I) que contiene una cadena C6, ciclopentilo (es decir, en donde $\text{Z1} = \text{Z2} = \text{H}$, $n = 3$ es decir $\text{V} = -(\text{CH}_2)_3-$, y $\text{R3} = \text{ciclopentilo}$) con $\text{X} = \text{Phe}$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R1} = \text{H}$, $\text{R4} = \text{H}$, y $\text{W} = \text{CO}_2\text{Et}$.

A continuación se ilustra el esquema de reacción correspondiente a la vía de síntesis B de este compuesto que contiene una cadena C6, ciclopentilo, refiriéndose al mismo los compuestos dados a los siguientes compuestos e indicándose los rendimientos en el caso en donde Z1 = Z2 = H:



2.1 Síntesis del éster VI: Se añaden gota a gota 50,5 g (0,26 mol) de 3-fenilpirrol[2,3-b]piridina en 350 ml de DMF a una suspensión de 11,4 g (0,28 mol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite) en 130 ml de DMF. La mezcla se calienta a 40°C durante 1 hora y se añade entonces, a 10°C, una solución de 60,7 g (0,27 mol) de 6-bromohexanoato de etilo. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 días y luego se trata por adición gota a gota de agua (500 ml) con enfriamiento. Después de la extracción con diclorometano, lavado con solución saturada de NaCl, secado sobre sulfato y evaporación, se obtienen 87,2 g (99%) de un aceite VI.

NMR (DMSO-d₆): 1,03-1,17 (3H, t, J= 7,16 Hz); 1,19-1,40 (2H, m); 1,44-1,63 (2H, m); 1,75-1,94 (2H, m); 2,18-2,33 (2H, m); 3,90-4,11 (2H, q, J= 7,16Hz); 4,18-4,38 (2H, m); 7,10-7,34 (2H, m); 7,35-7,50 (2H, m); 7,63-7,77 (2H, m); 7,97 (1H, s); 8,23-8,37 (2H, m).

Otros azaindoles de partida que pueden ser mencionados incluyen 2-fenil-pirrol[2,3-b]piridina y pirrol[2,3-b]piridina.

2.2 Síntesis del ácido V: Se refluje durante 3,5 horas una mezcla de 42,0 g (185 mmol) de 6-(3-fenilpirrol[2,3-b]pirid-1-in-il)hexanoato de metilo VI, 1,4 litros de KOH 0,5 N y 700 ml de agua. La mezcla se trata por acidificación con HCl al 16% y luego con HCl 1 N a pH 4-5 (medidor del pH). Después de agitar y separar el precipitado por filtración con aspiración, lavado con agua y secado, se obtienen 34 g (88%) de un sólido blanco V 203GR64: p.f. = 118°C; NMR (DMSO-d₆): 1,12-1,40 (2H, m); 1,43-1,64 (2H, m); 1,72-1,96 (2H, m); 2,08-2,28 (2H, m); 4,14-4,44 (2H, m); 7,06-7,34 (2H, m); 7,34-7,52 (2H, m); 7,59-7,77 (2H, m); 7,98 (1H, s); 8,16-8,37 (2H, m); 11,98 (1H, s ancho).

2.3 Síntesis del ácido I (R3 = ciclopentilo, R4 = H, W = CO₂Et): Una solución de 7,7 g (0,025 mol) de ácido 6-(3-fenilpirrol[2,3-b]pirid-1-in-il)hexanoico V en 80 ml de THF se añade a una solución de 31,2 ml (0,05 mol) de LDA en 60 ml de THF, bajo nitrógeno y a una temperatura entre -15°C y -20°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora y luego se enfría a -30°C. Se añaden entonces 11 ml (0,1 mol) de bromuro de ciclopentilo. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante la noche. La mezcla resultante se trata con agua y luego se acidifica con HCl 0,5 N y luego con HCl 1 N a pH 4-5 (medidor del pH). Después de la extracción (CH₂Cl₂), secado sobre sulfato y evaporación, se obtienen 8 g de un sólido, que se purifica por cromatografía (400 g de SiO₂, acetato de etilo/heptano 1/1), para proporcionar 2 g de un aceite I 203GR74; rendimiento 21%; ¹H NMR (DMSO-d₆): 0,93-2,09 (15H, m); 3,92-4,11 (2H, m); 7,61-7,82 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,20-8,37 (2H, m); 11,99 (1H, s ancho).

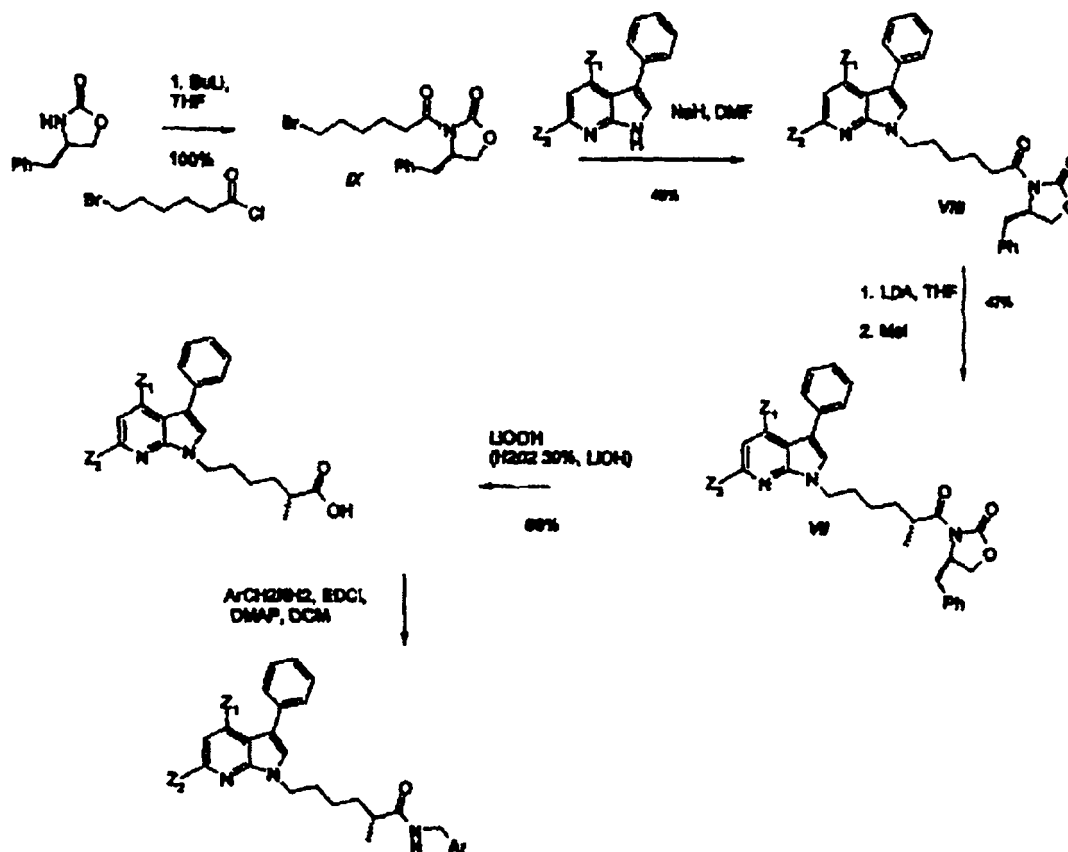
Otros agentes alquilantes que pueden ser mencionados incluyen 6-bromo-hexanonitrilo, bromuro de alilo y bromuro de yodociclopentilo. El correspondiente compuesto de la invención de fórmula (I) se obtiene por amidación del precursor ácido así obtenido.

Como ejemplos de otros compuestos de la invención obtenidos por la misma vía B, se pueden mencionar los compuestos que contiene una cadena C5 con R3 = ciclopentilo, y los compuestos que contienen una cadena C8, con R = rac-alilo, véanse las correspondientes figuras anexas a la presente invención.

Ejemplo 3

Preparación según la vía C de los compuestos de la invención de fórmula (I) que contienen una cadena C6, R = metilo (es decir, en donde Z1 = Z2 = H, n = 3, es decir V = -(CH2)3- y R3 = R-Me) con X = Phe, Y = H, R4 = H; y U = CH2-Ph.

El esquema de reacción correspondiente a la vía C se ilustra especialmente en el siguiente esquema, refiriéndose al mismo los números dados a los siguientes compuestos, y los rendimientos indicados correspondientes al caso en donde Z1 = Z2 = H:



3.1 Síntesis del bromuro IX (U = CH₂Ph): Se añaden 34,6 ml (55 mmol) de una solución 1,6 N de butil-litio a -70°C a 10 g (55 mmol) de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona en 400 ml de THF. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a -70°C y se añaden entonces gota a gota 10,48 ml (66 mmol) de cloruro de 6-bromohexanoilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a -70°C y luego durante 30 minutos a 0°C. La mezcla se hidroliza por adición de 300 ml de agua, se extrae con Et₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/heptano 1/2. Se obtienen 20,9 g del producto XI en forma de un aceite.

300DN005 1H NMR: (DMSO-d₆): 1,23-1,97 (6H, m); 2,65-3,13 (4H, m); 3,44-3,70 (2H, m); 4,06-4,47 (2H, m); 4,52-4,79 (1H, m); 7,02-7,51 (5H, m).

Otra oxazolidinona que se puede emplear es (S)-4-bencil-2-oxazolidinona.

Otro agente alquilante que se puede emplear es el bromuro de alilo.

3.2 Síntesis de la oxazolidinona VIII: Se disuelven 2,2 g (57 mmol) de NaH al 60% en 100 ml de DMF en un matraz de 100 ml y tres cuellos, bajo nitrógeno. Se añaden gota a gota 9,6 g (49 mmol) de 3-fenilpirrol[2,3-b]piridina en 100 ml de DMF. La mezcla se calienta a 50°C durante 1 hora. Se añaden entonces 20,9 g (59 mmol) de bromuro IX como una solución en 10 ml de DMF a temperatura ambiente, y se continúa la agitación durante la noche. Se añade agua gota a gota y la mezcla se vierte entonces sobre un exceso de agua, se extrae con EtOAc, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. Después de la cromatografía instantánea sobre gel de sílice con EtOAc/heptano 1/1, se obtienen 13,3 g del producto VIII en forma de un aceite.

300DN014, 1H NMR: (DMSO-d₆): 1,21-2,05 (6H, m); 2,65-3,17 (4H, m); 4,06-4,50 (4H, m); 4,50-4,74 (1H, m); 7,06-7,60 (9H, m); 7,62-7,87 (2H, m); 7,98 (1H, s); 8,20-8,47 (2H, m).

ES 2 308 510 T3

3.3 Síntesis de la oxazolidinona VII: Se añaden 5,5 ml de una solución 1 M de NaHMDS en THF, bajo nitrógeno, a -70°C, a 2,5 g (5,35 mmol) de oxazolidinona VIII, disueltos en 120 ml de THF. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -70°C, se añaden entonces 1,66 ml (26,74 mmol) de yoduro de metilo y se continúa la agitación durante la noche a una temperatura entre -20°C y -30°C. La mezcla se hidroliza por adición de solución saturada de NH₄Cl. La temperatura se retorna a la temperatura ambiente y se separa el THF por evaporación. El residuo se lava con 100 ml de solución 1 M de NaHCO₃ y luego con agua, se extrae con Et₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. Después de la cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo 2/1, se obtienen 1,2 g de producto VII en forma de un aceite.

300DN014, ¹H NMR: (DMSO-d₆): 1,21-2,05 (6H, m); 2,65-3,17 (4H, m); 4,06-4,50 (4H, m); 4,50-4,74 (1H, m); 7,06-7,60 (9H, m); 7,62-7,87 (2H, m); 7,98 (1H, s); 8,20-8,47 (2H, m).

Otro agente alquilante que se puede utilizar es el bromuro de alilo.

3.3 Síntesis del ácido I: Se añaden 0,872 ml (9,967 mmol) de H₂O₂ al 35% y luego 97,43 mg de LiOH disueltos en 5,4 ml de agua, a una temperatura entre 0 y +5°C, a 1,2 g (2,49 mmol) de VII en una mezcla de 13 ml de THF y 3,5 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 30 minutos a esta temperatura y se añaden entonces 1,26 g (9,967 mmol) de Na₂SO₃ disuelto en 8 ml de agua. Después de confirmar la ausencia de peróxidos, el THF se separa por evaporación. La fase acuosa se extrae con EtOAc y se acidifica con HCl al 16% y luego con HCl 1 N a pH 4,5. Después de la extracción con CH₂Cl₂ y secado sobre Na₂SO₄, se obtienen 550 mg de ácido I en forma de cristales blancos.

300DN028, ¹H NMR: (DMSO-d₆): 0,92-1,09 (3H, d, J = 6,87 Hz); 1,15-1,70 (4H, m); 1,73-1,95 (2H, m); 2,18-2,40 (1H, m); 4,16-4,45 (2H, m); 7,07-7,81 (6H, m); 7,97 (1H, s); 7,89-8,07 (2H, m); 11,03 (1H, s ancho).

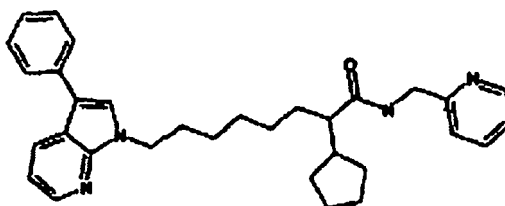
Los compuestos de la invención se obtienen por amidación del precursor ácido.

Como otros compuestos de la invención que también se pueden obtener por dicha vía C, se pueden mencionar los compuestos que contienen una cadena C₆, R₃ = S-metilo, y R-alilo y se puede hacer referencia a las correspondientes figuras anexas a la presente invención.

Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de la invención de fórmula (I) que contiene una cadena C₈, ciclopentilo (es decir, con n = 5 y R₃ = ciclopentilo) con Z₁ = Z₂ = H, X = Phe, Y = H, R₁ = H, R₂ = -CH₂-(2)pyr y R₄ = H por amidación del correspondiente precursor ácido por medio de EDCI.

De este modo, se prepara el siguiente compuesto como se indica a continuación:



Se añaden 100 mg (0,25 mmol) del correspondiente precursor ácido en 12 ml de CH₂Cl₂ a una solución de 27 mg (0,25 mmol) de 2-(aminometil)piridina, 30,5 mg (0,25 mmol) de DMAP y 48,36 mg (0,25 mmol) de hidrocloreto de (3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida en 9 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche.

El disolvente se separa por evaporación y el producto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice. Eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 1/1 y luego EtOAc/MeOH 90/10. Se obtienen 104 mg (85%) de la amida según la invención en forma de cristales.

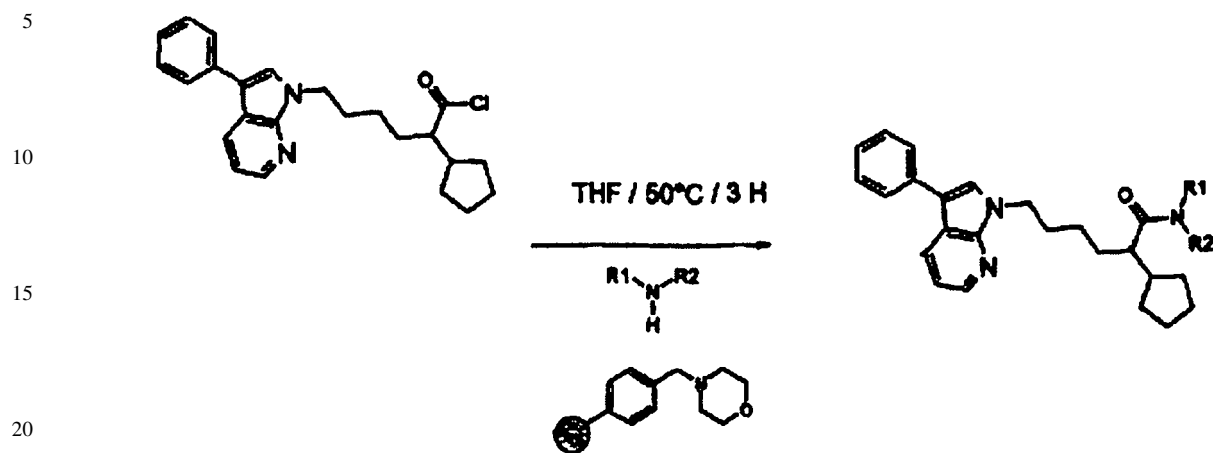
¹H NMR: (DMSO-d₆): 0,78-2,14 (20H, m); 4,10-4,62 (4H, m); 7,03-7,84 (9H, m); 7,97 (1H, s); 8,21-8,58 (4H, m).

Otra amina que se puede emplear es una de las siguientes:

Bencilamina, hidrocloreto de 4-metilsulfonilbencilamina, 4-(aminometil)piridina, (6-metilpirid-2-il)metilamina, 4-carbometoxibencilamina, 4-metoxibencilamina, 4-(aminometil)bencenosulfonamida o C-benzo [1,3]dioxot-5-ilmetilamina.

Ejemplo 5

Amidación del precursor ácido de los compuestos de la invención por medio del cloruro de ácido



La síntesis implica preferentemente las dos siguientes etapas:

Etapa 1

Se ofrecerán ahora los detalles del protocolo de reacción utilizado: (orden de adición de los reactivos, agitación, calentamiento, temperatura, duración, etc):

Separar por evaporación el THF (Genevac);

Filtrar automáticamente al interior de un tubo marcado, sin tapar Wheaton de acuerdo con el siguiente protocolo;

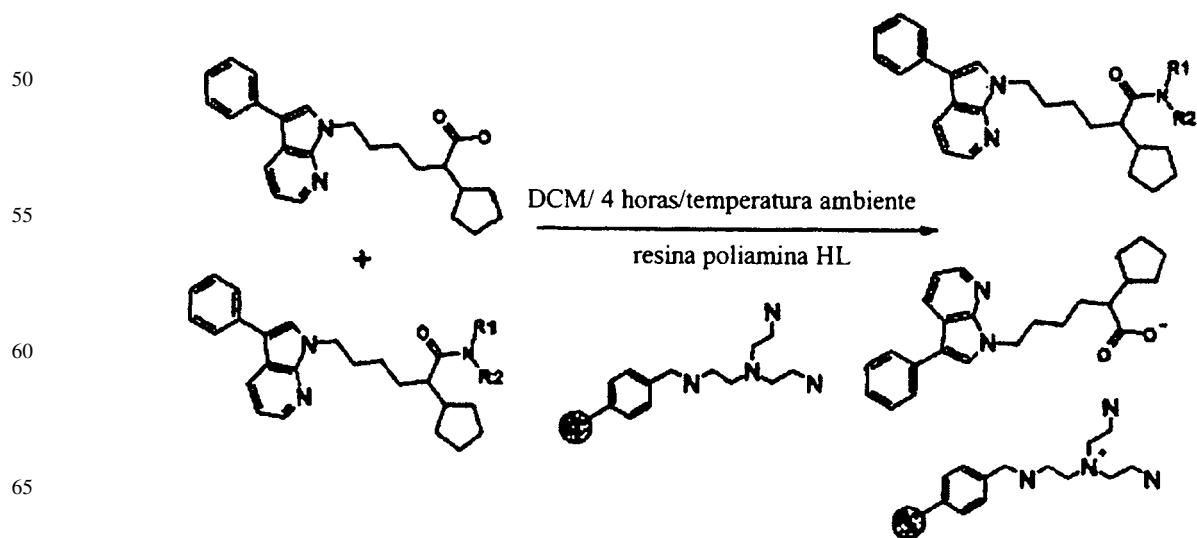
Pesar con precisión alrededor de 210 mmol de amina según la tabla de pesaje, al interior de un reactor de 16 ml + agitador magnético;

Añadir 3 equivalentes (118 mg $\pm$ 10%) de NMM soportado, empleando una cucharilla de medición Argonaut;

Diluir con 2,5 ml de THF (dispensador);

Agitar durante 30 minutos a 50°C (hinchamiento de la resina);

Añadir 1,5 ml de una solución 0,1 M de cloruro de ácido recientemente preparado (CVI) en THF; y agitar durante 3 horas a 50°C.



ES 2 308 510 T3

Etapa 2

En un reactor de la etapa de concentración,

Añadir 6 equivalentes (265 mg $\pm$ 10%) de resina de poliamina, empleando una cucharilla de medición Argonaut.

Diluir con 5 ml de DCM (dispensador).

Agitar durante 4 horas a temperatura ambiente.

Filtrar automáticamente al interior de un tubo tarado Corning de acuerdo con el siguiente protocolo. Tomar una muestra para LC/MS.

Evaporar (Genevac).

Ejemplo 6

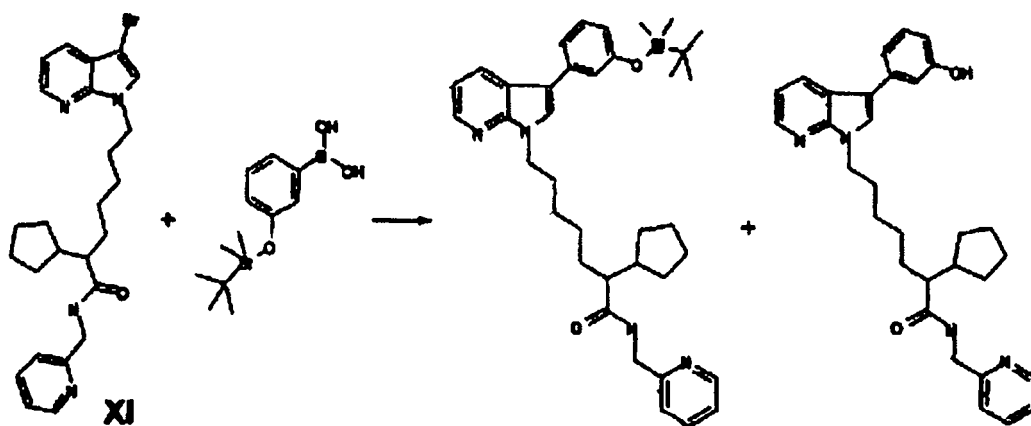
Síntesis del correspondiente cloruro de ácido

Se añaden 0,14 ml (1,8 mmol) de DMF a una solución de 6,8 g (18 mmol) del ácido I en 200 ml de CH_2Cl_2 , seguido por adición de 3,2 ml (36 mmol) de cloruro de oxalilo. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se evapora hasta sequedad y se disuelve en 180,6 ml de THF para la producción automatizada.

Para preparar el cloruro de ácido, también es posible utilizar: cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, Et_3N ; adición a 0°C , agitación durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 7

Acoplamiento por medio de paladio (vía D)



En una mezcla de 85 ml de 1,2-dimetoxietano y 13 ml de agua se disuelven 2,7 g (5,71 mmol) de XI, 1,73 g (6,85 mmol) de ácido 3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilborónico, 3,63 g (34,25 mmol) de Na_2CO_3 y 0,198 g de tetraquis (difenilfosfina)paladio.

La mezcla de reacción se refluxe durante 8 horas. Luego se diluye en acetato de etilo y se añade agua. La fase orgánica se lava con agua y luego se seca sobre Na_2SO_4 y el producto se evapora hasta sequedad.

Después de la cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 1/1 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y luego con 80/20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, se obtienen 1,08 g de producto silílico en forma de un aceite, y también se obtienen 375 mg de producto desililado.

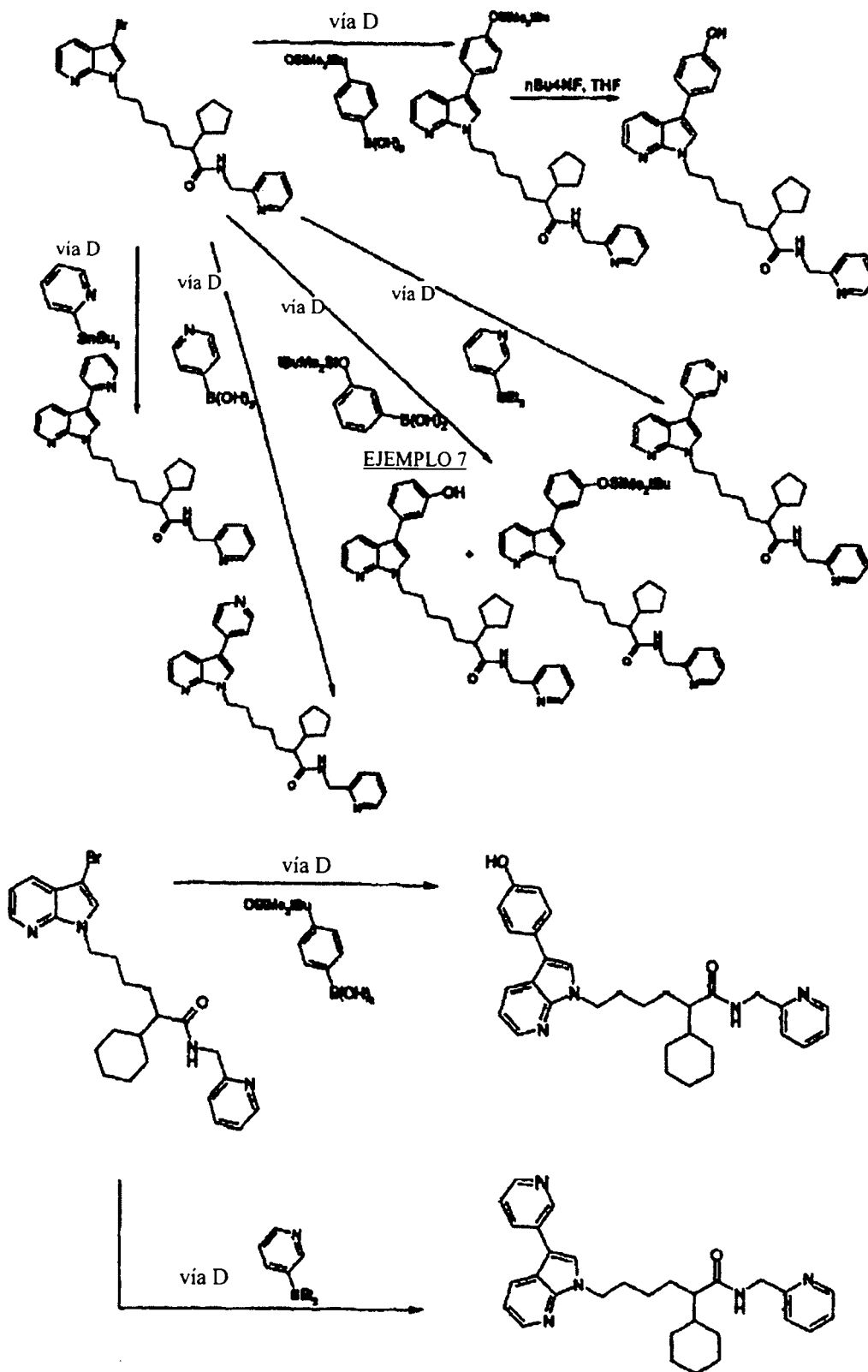
^1H NMR producto silílico:

(DMSO- d_6): 0,00 (6H, s); 0,74 (9H, s); 0,87-1,80 (18H, m); 4,00-4,20 (4H, m); 6,48-6,58 (1H, m); 6,86-7,20 (6H, m); 7,45-7,52 (1H, m); 7,74 (1H, s); 7,97-8,29 (4H, m).

^1H NMR producto desprotegido:

(DMSO-d₆); 0,80-1,85 (18H, m); 4,00-4,20 (4H, m); 6,40-6,47 (1H, m); 6,85-7,10 (6H, m); 7,45-7,52 (1H, m); 7,66 (1H, s); 7,97-8,29 (4H, m); 9,17 (1H, s).

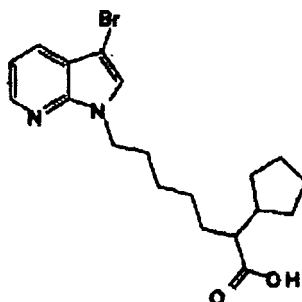
Por aplicación de este método, se prepararon también los siguientes compuestos:



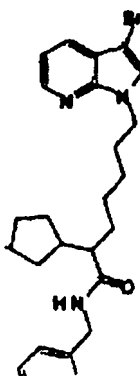
Los datos para el compuesto XI se ofrecen en la descripción.

ES 2 308 510 T3

El compuesto XI se puede obtener por aplicación de métodos conocidos *per se*, a partir de los siguientes compuestos:



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,5 (m, 7 H) 1,8 (m, 4 H) 2,0 (m, 1 H) 3,6 (s, 3 H) 4,2 (t, $J=$ Hz, 2 H) 7,2 (dd, $J=7,9, 4,7$ Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,8 (dd, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1 H) 8,3 (dd, $J=4,7, 1,5$ Hz, 1 H) y

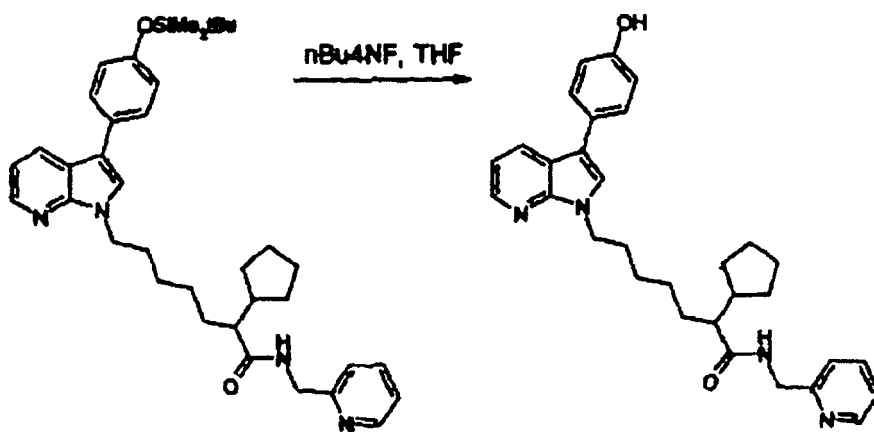


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) 1,3 (m, 13 H) 1,8 (m, 4 H) 2,0 (m, 1 H) 4,2 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H) 4,3 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H) 7,2 (m, 3 H) 7,7 (m, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,9 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1 H) 8,3 (dd, $J=4,7, 1,4$ Hz, 1 H) 8,4 (m, 1 H) 8,5 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 8

Preparación de derivados de los productos obtenidos a partir de la vía D

1)

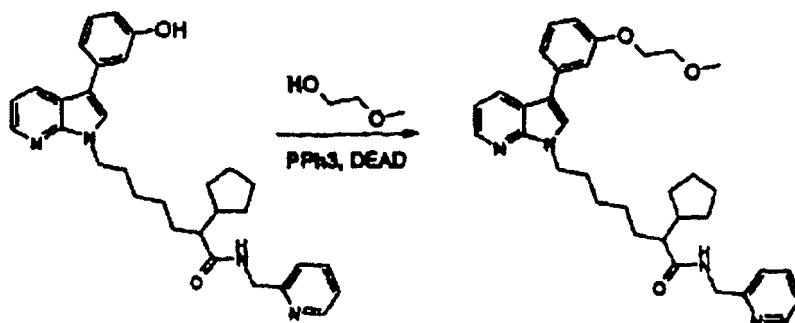


ES 2 308 510 T3

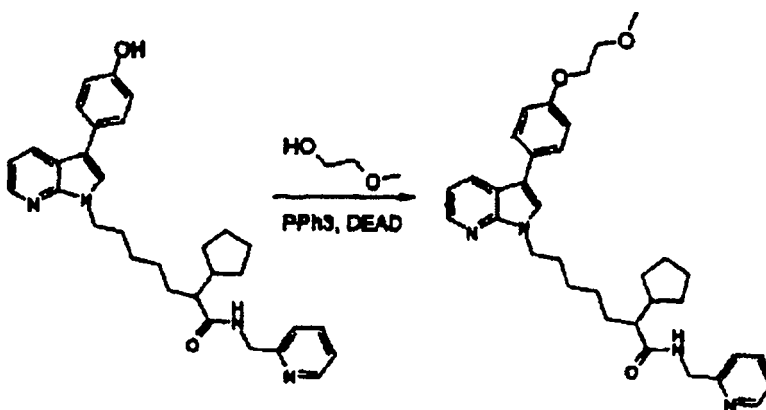
Se añaden 6,78 ml (6,78 mmol) de una solución 1 M de TBAF en THF a una solución de 2,15 g (3,39 mmol) del derivado silílico obtenido por aplicación del ejemplo 7 en 21 ml de THF, enfriado a 0°C. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y luego se agita durante 60 horas. Después del tratamiento acuoso, extracción con EtOAc y lavado con agua, la solución orgánica se seca (Na₂SO₄). Después de filtrar y evaporar, se obtienen 2,02 g de un aceite que se purifica por cromatografía (SiO₂, 98/2 DCM/MeOH y luego 95/5 DCM/MeOH) para proporcionar 977 mg (58%) de cristales blancos.

2)

a)



b)

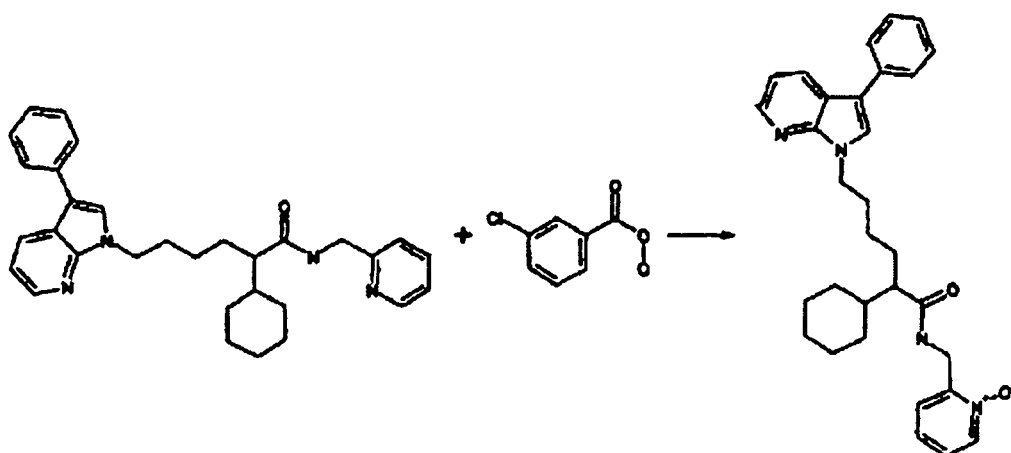


a: Se añade una solución de 202 ml (1,25 mmol) de azodicarboxilato de dietilo en 1 ml de THF a una mezcla de 310 mg (0,624 mmol) de fenol, 94,9 mg (1,25 mmol) de metoxietanol y 327 mg (1,25 mmol) de trifenilfosfina en 5 ml de THF, enfriado en un baño de hielo. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y luego se agita durante la noche, se calienta entonces a 50°C durante 6 horas y luego se deja en reposo a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de evaporar hasta sequedad, se obtienen 1,02 g de un aceite que se purifica por cromatografía (SiO₂, 97/3 DCM/MeOH) para proporcionar 149 mg (43% de un aceite).

b: Mismo procedimiento que en a.

Ejemplo 9

Preparación de los compuestos N-óxido



Se disuelven 1,7 g (3,54 mmol) de amida en 30 ml de THF y se enfría a 0,5°C.

A esta temperatura, se añaden entonces 0,83 g (3,54 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico y se continúa la agitación de 0,5°C durante 1 hora y luego durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se diluye en CH_2Cl_2 y se lava sucesivamente con solución de Na_2SO_3 , con agua destilada y finalmente con solución de NaHCO_3 .

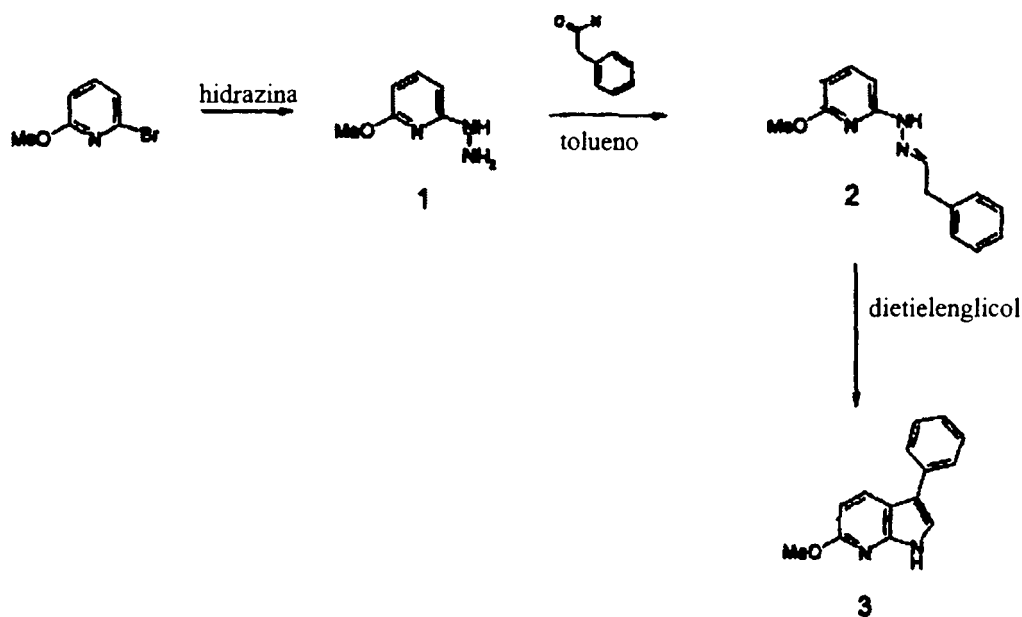
Las fases orgánicas se secan entonces con Na_2SO_4 y el producto se evapora hasta sequedad.

Después de la cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 1/1 EtOAc/ CH_2Cl_2 y luego con 95/5 CH_2Cl_2 /MeOH, se obtienen 1,07 g de N-óxido en forma de cristales.

^1H NMR: (DMSO- d_6): 0,80-2,20 (18H, m); 4,15-4,40 (4H, m); 7,18-7,45 (5H, m); 7,46-7,59 (2H, m); 7,70-7,85 (2H, m); 8,02 (1H, s); 8,29-8,50 (4H, m).

Ejemplo 10

Los azaindoles (A) se pueden preparar según el siguiente método:



ES 2 308 510 T3

Síntesis de la hidrazina 1: Se añaden gota a gota, con agitación vigorosa, 79 g de monohidrato de hidrazina (1,58 mol) a 30,6 g de 2-bromo-6-metoxipiridina (0,163 mol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Después de refluir durante 5 horas, el exceso de hidrazina se separa por evaporación. El medio se reparte entre 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo y luego se vuelve a extraer con acetato de etilo. Después de lavar las fases orgánicas con NaHCO_3 , secar sobre Na_2SO_4 y concentrar, el aceite obtenido se destila bajo vacío. Se obtienen 11,6 g de un aceite amarillo (p.f. = 70-85°C a 0,5 mbar).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3,7 (s, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 5,8 (s, 1 H) 6,1 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 6,2 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,4 (t, J=7,9 Hz, 1 H).

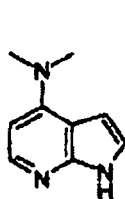
Síntesis de la hidrazida 2: Se añaden 10,5 g de fenilacetaldehído (87 mmol) a una solución de 11,6 g de hidrazina 1 (83 mmol) en 83 ml de tolueno, en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un aparato Dean-Stark. Después de separar el volumen teórico de agua, el medio se concentra y purifica por cromatografía sobre sílice (eluyendo con CH_2Cl_2). Se obtienen 12,5 g de producto.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3,6 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 6,1 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 6,7 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,1 (t, J=5,4 Hz, 1 H) 7,2 (m, 5 H) 7,4 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H).

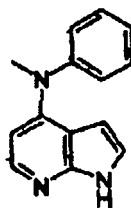
Síntesis del azaindol 3: Se refluían, durante 1 hora, 12,4 g de hidrazida 2 (51 mmol) disueltos en 50 ml de dietilenglicol en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una columna Vegreux. Después de enfriar a 90°C aproximadamente, se añaden 250 ml de hielo. El precipitado se separa por filtración con aspiración y se recristaliza en 60 ml de etanol. Se obtienen 3,5 g de azaindol 3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4,0 (s, 3 H) 6,7 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 7,5 (m, 2 H) 7,6 (m, 2 H) 8,1 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H).

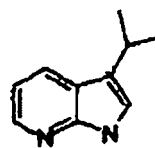
Azaindoles alternativos pueden ser seleccionados entre:



4



5



6

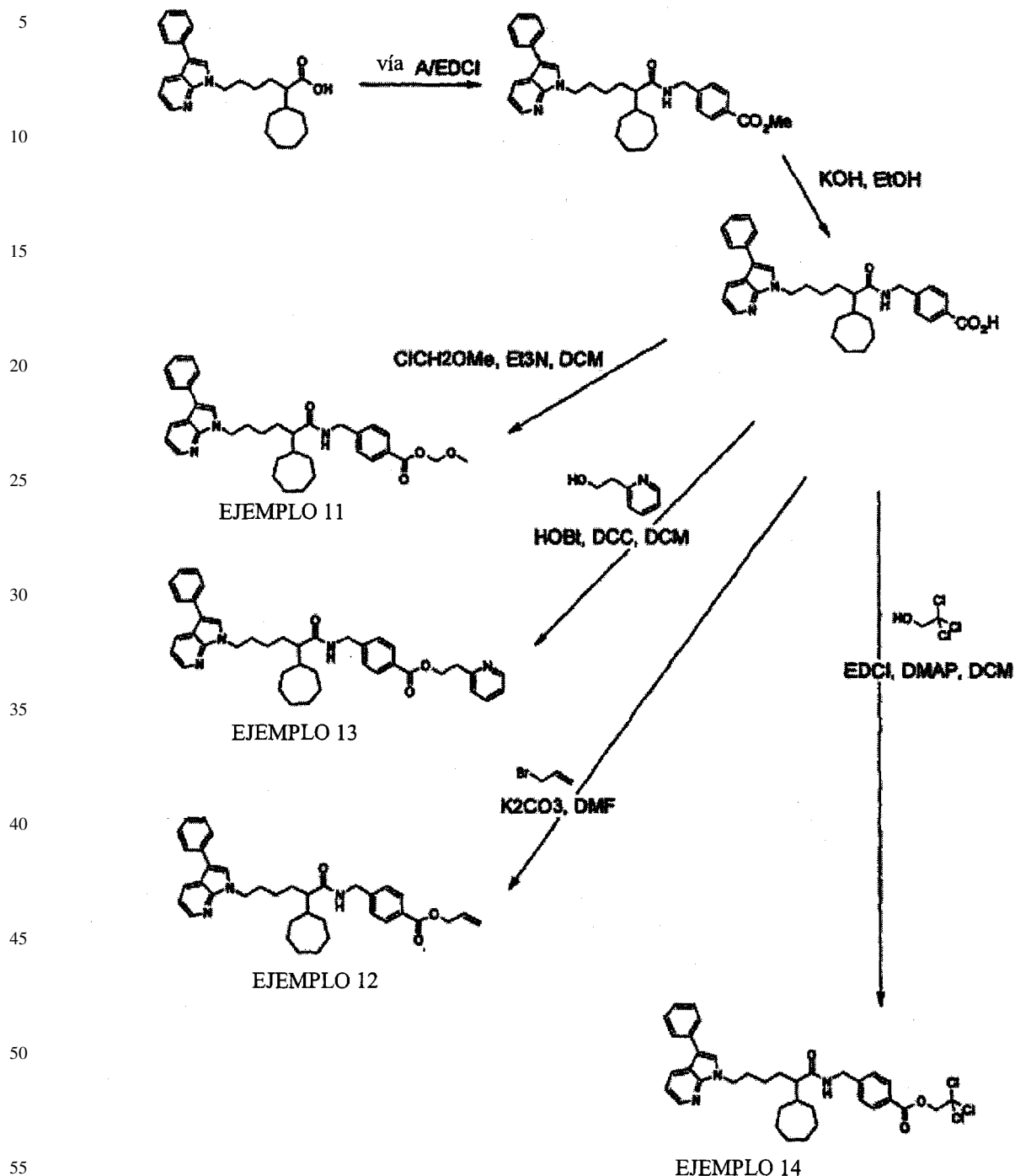
El 4-dimetilamino-7-azaindol 4 y el 4-(N-metilanilino)-7-azaindol 5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito por N. Girgis *et al.*, en J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 317-325.

El compuesto 6 se puede preparar según el método descrito en Can. J. Chem., 1966, 44, 2455-2457. El producto obtenido presenta los siguientes datos:

^1H NMR (300 MHz, cloroform- d) 1,4 (m, 1,6 Hz, 6 H) 3,2 (m, 1 H) 7,1 (m, 1 H) 7,1 (s, 1 H) 8,0 (m, 1 H) 8,3 (dd, J=3,2, 1,5 Hz, 1 H) 10,4 (s, 1 H).

Los derivados obtenidos que contienen una función éster o ácido en R2, pueden ser modificados de acuerdo con la función final deseada en R2.

El siguiente esquema ilustra, de un modo no limitativo, posibles modificaciones en el ejemplo representativo del derivado ácido para el cual X = Ph, Y = H, cadena C6, R3 = (rac)cicloheptilo, R4 = H:



Esquema: vía A + EDCI y modificación de R2

Ejemplo 11

Una mezcla de 134 mg (0,25 mmol) de ácido en 40 ml de DCM y 42 μ l (0,3 mmol) de trietilamina se enfría en un baño de hielo-agua fría. Se añaden entonces 23 μ l (0,3 mmol) de derivado clorado. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. Después de lavar con agua, secar (Na₂SO₄) y evaporar, se obtiene un aceite pastoso, el cual se purifica por cromatografía (SiO₂, 1/1 EtOAc/heptano) para dar 101 mg (69%) de un aceite que cristaliza.

ES 2 308 510 T3

Ejemplo 12

Se añaden 43,7 ml (0,5 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 134 mg (0,25 mmol) de ácido en 15 ml de DMF y 69 mg (0,5 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se recibe en DCM y se lava con agua. Después de secar (Na_2SO_4) y evaporar, se obtiene un aceite pastoso, el cual se purifica por cromatografía (SiO_2 , 2/3 EtOAc/heptano) para dar 133 mg (92%) de un aceite pastoso.

Ejemplo 13

Una mezcla de 107,5 mg (0,2 mmol) de ácido, 45,8 mg (0,22 mmol) de DCC y 6,9 mg (0,05 mmol) de HOBt en 50 ml de DCM se enfría en un baño de hielo-agua fría. Se añaden entonces 75,4 mg (0,6 mmol) del alcohol requerido. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. Después de lavar con agua, secar (Na_2SO_4) y evaporar, se obtiene un producto pastoso, el cual se purifica por cromatografía (SiO_2 , 1/1 EtOAc/heptano) para dar 60 mg (46%) de un producto pastoso.

Ejemplo 14

Una solución de 38 mg (0,25 mmol) del alcohol requerido se añade a temperatura ambiente a una mezcla de 134 mg (0,25 mmol) de ácido en 30 ml de DCM, 30,8 mg (0,25 mmol) de DMAP y 49 mg (0,25 mmol) de EDCI. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y luego se evapora hasta sequedad. Se obtiene un aceite pastoso, el cual se purifica por cromatografía (SiO_2 , 2/3 EtOAc/heptano) para dar 127 mg (76%) de un producto pastoso.

Ejemplo 15

Análisis de la inhibición de la actividad de MTP

La inhibición de la actividad de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP) fue ensayada empleando el siguiente protocolo operativo.

La inhibición de la actividad de MTP con un compuesto puede ser cuantificada observando la inhibición de la transferencia de un triglicérido marcado desde una partícula donante a una partícula aceptora, en presencia de MTP. El procedimiento para la preparación de MTP está basado en el método de Wetterau y Zilversmit (Biochem. Biophys. Acta (1986) 875, 610). Se toman unos cuantos gramos de hígado de hámster dorado y se enjuagan entonces varias veces en una solución de sucrosa 250 mM a 0°C. Todas las siguientes etapas proceden a +4°C. Se prepara un homogenado en una concentración de 50% en sucrosa 250 mM empleando un molino de Teflón y luego se centrifuga durante 10 minutos a 10.000 xg a +4°C. El sobrenadante se centrifuga entonces a 10.500 xg durante 75 minutos a +4°C. El sobrenadante se desecha y el pellet microsómico se recibe en 3 ml (por gramo de hígado de partida) de Tris/HCl 150 mM pH 8,0. Se guardan fracciones alícuotas de 1 ml a -80°C hasta el momento de su uso.

Después de descongelar una fracción de microsomas (1 ml), se añaden 12 ml de tampones refrigerados de Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM pH 7,4 y 1,2 ml de deoxicolato (0,54% en agua). Después de incubar durante 30 minutos a +4°C con agitación suave, la suspensión se centrifuga a 10.500 xg durante 75 minutos. El sobrenadante que comprende la MTP soluble es dializado contra tampón de Tris/HCl 150 mM, NaCl 40 mM, EDTA 1 mM, 0,02% azida sódica pH 7,4 (5 veces un litro durante 2-3 días). La MTP se guarda a +4°C, es estable durante al menos 30 días y se emplea en el ensayo en forma no modificada.

Se preparan las partículas donantes (liposomas) a partir de 208 ml de L-fosfatidilcolina a una concentración de 10 mg/ml en cloroformo, y 480 ml de $[3H]$ -trioleína a una concentración de 0,5 mCi/ml en tolueno. Después de agitar, la solución se evapora bajo nitrógeno, se recibe en 6 ml de tampón de Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM pH 7,4 y se incuba en un baño de ultrasonidos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los liposomas se guardan a +4°C y se someten de nuevo a ultrasonidos durante 10 minutos antes de cada uso.

Las partículasceptoras son lipoproteínas biotiniladas de baja densidad (LDL-biot). Estas partículas son suministradas por la compañía Amersham.

La mezcla de reacción se prepara en placas blancas de medio pocillo sin tratar (Corning Costar) por adición, en la siguiente orden, de 5 ml de tampón HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, BSA 0,1% (p/v), 0,05% azida sódica (p/v), pH 7,4; 5 ml de liposomas; 5 ml de LDL-biot; 5 ml de productos de ensayo en DMSO; 5 ml de MTP. Después de incubar durante 18-24 horas a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 100 ml de perlas Amersham SPA (Análisis de Proximidad de Centelleo) acopladas a estreptavidina y se cuenta la radioactividad empleando una máquina Top Count (Packard) al menos 1 hora más tarde. La inhibición de la transferencia de los triglicéridos con un compuesto queda reflejada por una reducción en la radioactividad transferida. Se determina el porcentaje de inhibición para un determinado compuesto con respecto a controles que no comprenden compuestos en la mezcla de reacción.

ES 2 308 510 T3

Los resultados se expresan en términos de la IC_{50} , es decir, la concentración que permite una inhibición de MTP del 50%. Estos resultados se resumen en la siguiente tabla 5 para un número de compuestos representativos de la invención.

Ejemplo 16

Análisis de la inhibición de secreción de ApoB

La actividad de un compuesto según la invención puede ser evaluada midiendo la inhibición de la secreción de ApoB en células HepG2.

Las células HepG2 (ECACC No. 85011430) se emplean como modelo en el estudio de la secreción hepática in vitro de lipoproteínas (Dixon J. y Ginsberg H., J. Lipid. Res., 1993, 34, 167-179).

Las células HepG2 son cultivadas en medio de Eagle modificado según Dulbecco que comprende 10% de suero vacuno fetal (DMEM y FBS-Gibco) en placas de 96 pocillos bajo una atmósfera de 5% de dióxido de carbono durante 24 horas (confluencia 70% aproximadamente).

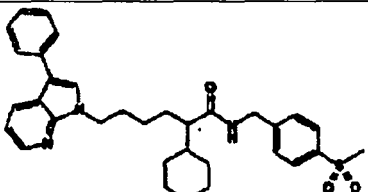
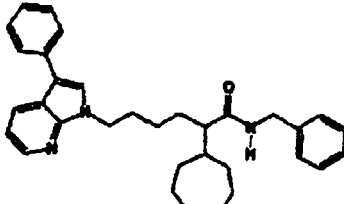
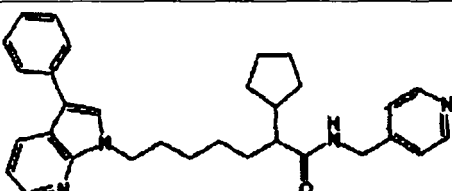
Los compuestos del ensayo se disuelven en una concentración de 2 a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). Se efectúan diluciones en serie (1:3,16) en DMSO y se añaden (1:200 - Robot Multimek Beckman) al medio de crecimiento (200 μ l) y por último se incuba durante 24 horas en los diversos pocillos que contienen las células HepG2.

El sobrenadante del cultivo de 24 horas diluido a 1:5 (salina tamponada con fosfato: PBS que comprende 1% de albúmina de suero bovino) se ensaya de acuerdo con el método sándwich-ELISA específico para ApoB humana.

Los resultados se expresan en términos de IC_{50} , es decir, la concentración que produce una inhibición del 50% de la secreción de ApoB en células HepG2.

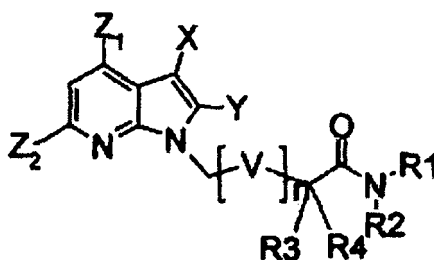
Estos resultados quedan recogidos en la siguiente tabla 5 para un número de compuestos representativos de la invención.

TABLA 5

QUIMICA	IC_{50} MTP (nM)	IC_{50} ApoB (nM)
	529	3
	175	15
	381	18

REIVINDICACIONES

1. Compuestos a base de 7-azaindol de la siguiente fórmula (I):



(I)

20 en donde

V es una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, n representa el número de radicales -CH₂-, estando dicha cadena opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, especialmente oxígeno;

25 Z₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical -NR₁₁R₁₂ en donde R₁₁ y R₁₂ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, arilo o aralquilo, -NR₁₁R₁₂ representa un radical -N(alquilo)₂, tal como -NMe₂, o un radical -N(alquilo)(arilo), tal como -N(Me)(fenilo);

Z₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical -Oalquilo, tal como -OMe;

30 arilo es un sistema aromático hidrocarbonado mono- o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono;

heteroarilo es un sistema aromático mono- o bicíclico de 5 a 10 átomos de carbono, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 heterociclo es un sistema no aromático, mono- o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado de 5 a 10 átomos de carbono, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre N, O y S;

40 X e Y son, independientemente entre sí:

un átomo de hidrógeno,

alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, especialmente metilo, isopropilo o n-hexilo,

45 alqueno (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, especialmente trans-1-hexen-1-ilo o trans-2-(4-fluorfenil)vinilo,

un átomo de halógeno, en particular bromo,

50 nitro o nitroso,

trans-beta-estirenilo,

4-(terc-butildimetilsililo),

55 arilo opcionalmente sustituido, en particular naftilo, preferentemente fenilo o fenilo sustituido por al menos un radical, tal como metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi, fenoxi, benciloxi, fluor, cloro, metiltio, metilsulfonilo, etiltio, acetilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, vinilo, carboxilo, nitro, 4-(N,N-dimetilamino), bromo, terc-butilo, hidroximetilo, fenilo, etilo, acetato, carbonato,

60 heteroarilo, opcionalmente sustituido en especial por cloro, metilo o acetilo, en particular tienilo, furanilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, 1H-pirazolilo, piridilo o tianaftilo;

3,4-metilendioxfenilo;

65

R₁ y R₂ son, independientemente entre sí:

ES 2 308 510 T3

un átomo de hidrógeno,

alquilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, en particular metilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo o trans-2-fenilciclopropilo,

-CH₂-OH, -COO-Et,

cicloalquilo, especialmente ciclohexilo, que opcionalmente está sustituido y/o condensado, especialmente con un núcleo benceno;

indanilo, benzociclopentilo,

alquenilo opcionalmente sustituido, preferentemente alilo, o un radical terpénico acíclico opcionalmente sustituido, preferentemente geranilo;

arilo opcionalmente sustituido, en particular fenilo, especialmente fenilo para-sustituido por isopropilo, OMe, COOMe, EtOCO o MeCO, o meta- y para-sustituido por metilo; o alternativamente (diEtO)PO-CH₂-fenilo,

heteroarilo opcionalmente sustituido, en especial imidazolilo, en particular:

3-(1-bencil)imidazolilo, 5-(2-metilo-4-metoxifenil)imidazolilo; tiazolilo, piridilo, piperidilo, en particular: 2-aminopiperidilo, 4-(1-etoxicarbonil)piperidilo, 4-carboetoxiaminopiperidilo; pirimidinilo; pirrolidinilo, en particular: 2-aminoetilopirrolidinilo, 3-(1-bencil)pirrolidinilo; piperazinilo, en particular: 3-(aminopropiloaminometilo)piperazinilo; pirazolilo, en particular: 3-(1-Me-4MeOF)-pirazolilo; quinolilo,

heterociclo saturado opcionalmente sustituido, en especial piperidino,

- en particular: bencilpiperidino, 6-fluorquinolilmetilpiperidino;

o alternativamente un radical de fórmula

-CH(R₅)(R₆) en donde R₅ es Me, OMe, COOH, COOMe, COOEt, CH₂OH, EtOCO Ph y en donde R₆ es -(CH₂)₃-CH(Me)₂, Ph, CH₂-Ph, (4')FPh, CH(OH)-Ph, -CH₂-(4')OHPh, -CH₂COCH₂Ph, -CH₂-O-(2',6')MePh, -(CH₂)₃-CH(diMe)

o alternativamente el radical -C(Me)(diCH₂OH)

o alternativamente un radical de fórmula -CH₂-R₇ en donde

R₇ puede ser arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y en especial piridilo,

Si R₇ es Ph, puede estar opcionalmente orto-, meta- o para-sustituido por alquilo, especialmente con Me, o CF₃, especialmente en posición orto o meta, con OH, un átomo de halógeno, butilo, -OMe, MeO, -CH₂OH, -COOH, -COOMe, -COOalilo, -CO-S-Et, -NO₂, -OEt, -N(alquilo)₂, -CONH-SO₂OH, -SO₂OH, -C(=NH)NH₂, -SO₂Me, -SO₂NH₂, especialmente en posición para,

o alternativamente fenilo para-sustituido por un compuesto de fórmula -COO-CH₂-R₈ en donde R₈ es -O-Me, -O-(CH₂)₂-Si(Me)₃, -Si(Me)₃, -CCl₃, -CH₂-piridilo, CONH₂, siendo también R₇: -CH(OH)Ph, -C(CH₂OH)Ph₂, -C(OMe)Ph₂, -CO-NHPh, -CONH-(2')COOEtPh, ciclopentilidenil-CH₂-Ph, ciclopentilidenil-CH₂-(4'-EtOH)Ph; si R₇ es heteroarilo, especialmente pueden ser piridilo, pirimidina, N-óxido de piridina;

o alternativamente R₇ es:

(2')OH naftilo,

furfurilo opcionalmente sustituido por Me,

2-(1-Et)imidazolidinilo,

2-(1-Et)pirrolidinilo,

cromanilo,

triazolilo opcionalmente sustituido por -CH₂-(*p*-OMe)Ph.

ES 2 308 510 T3

o alternativamente R1 y R2 son también independientemente entre sí un radical de fórmula $-(CH_2)_2-R_8$ en donde R8 es OH, $-O-(4'')COOMePh$, $-O-CO-(E)-(CH=CH)Ph$, $-(CH)Ph_2$,

fenilo opcionalmente orto-sustituido por un átomo de bromo o meta-sustituido por OMe o para-sustituido por OH,
5 OMe o COOMe o meta- y para-sustituido por MeO o OMe,

tienilo, piridilo, piperidino,

o alternativamente R1 y R2 son también independientemente entre sí un radical de fórmula $-(CH_2)_3-R_9$ en donde
10 R9 es $-N(Et)_2$,

imidazolilo, morfolino, pirrolidinilo, piperidino opcionalmente sustituido por $(2'')Me$,

o alternativamente R1 y R2, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros,
15 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre N, S y O;

R3 y R4 son, independientemente entre sí, H o

20 alquilo, especialmente alquilo (C1-C6), en particular metilo, isopropilo, 2-butilo o terc-butilo;

alquenilo, especialmente alquenilo (C1-C6), en particular alilo;

cicloalquilo (C5-C8); cicloalquenilo (C5-C8), especialmente 2',3'-ciclopentenilo, indanilo;

25 arilo, por ejemplo fenilo;

heterociclilo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre O,
N y S;

siendo R3 posiblemente un grupo amino, oxígeno o azufre opcionalmente sustituido por un radical alquilo, espe-
cialmente alquilo (C1-C6), en particular Et, o alquenilo, especialmente alquenilo (C1-C6), en particular alilo, o con
un heterociclo que posiblemente comprende uno o más heteroátomos, tales como O, N y S, estando dicho heterociclo
opcionalmente condensado;

o alternativamente R3 y R4, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclohexano opcionalmente sus-
tituido por uno o más radicales alquilo (Me) o alternativamente un compuesto de monoespirano, (espiro[3,4]octano) o
alternativamente un compuesto de monoespirano en donde al menos uno de los constituyentes es un sistema policíclico
condensado (espiro[ciclobutano-1:1'-indano]),

o alternativamente R3 y R4, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilideno opcionalmente
sustituido; y también las sales, N-óxidos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

45 Z1 representa un átomo de hidrógeno;

y/o Z2 representa un átomo de hidrógeno;

50 X es fenilo o fenilo sustituido, especialmente sustituido por OH, Py(2-, 3- o 4), Br;

y/o Y = H;

y/o n = 3 o 4;

55 y/o R2 es H;

y/o R1 es CH_2Ar (siendo el arilo preferentemente fenilo sustituido o insustituido), CH_2 -heteroarilo (siendo el
heteroarilo preferentemente piridilo, pirimidina o piridina-N-óxido);

60 y/o R3 es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

y/o R4 es H.

65 3. Compuesto según la reivindicación 2, en donde:

Z1 representa un átomo de hidrógeno;

ES 2 308 510 T3

Z2 representa un átomo de hidrógeno;

X es fenilo o fenilo sustituido, especialmente sustituido por OH, Py(2-, 3- o 4), Br;

Y = H;

n = 3 o 4;

R2 es H;

R1 es CH₂Ar (siendo el arilo preferentemente fenilo sustituido o insustituido), CH₂-heteroarilo (siendo el heteroarilo preferentemente piridilo, pirimidina o piridina-N-óxido);

R3 es ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

R4 es H.

4. Compuestos según la reivindicación 1, de fórmula (I), consistentes en los siguientes:

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-benzil-2-ciclopentil-7-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridilmetil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-metoxycarbonil)fenil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-n-butil)fenilmetil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-heptanamida

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-benzil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-benzil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridilmetil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-metilsulfonyl)fenilmetil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-aminosulfonyl)fenilmetil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridilmetil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)heptanamida

N-(4-metoxycarbonil)fenil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-piridil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-fluor)fenilmetil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-hexanamida

N-(1-feniletil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(6-fluorquinol-2-ilmetilpiperidino)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-piridil)-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(4-piridil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)octanamida

N-benzil-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

5 *N*-(2-piridil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)octanamida

N-(4-piridil)-2-ciclopentil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

10 *N*-(4-metilsulfonil)fenilmetil-2-(2,3-ciclopentenil)-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida (un enantiómero)

N-(2-piridilmetil)-2-ciclohexil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)hexanamida (el enantiómero del compuesto anterior)

15 *N*-(2-piridil)-2-ciclopentil-6-[3-(pirid-3-il)-7-azaindol-1-il]heptanamida

N-(2-piridil)-2-ciclopentil-6-[3-(pirid-4-il)-7-azaindol-1-il]heptanamida

20 *N*-(2-hidroxi-1-fenil)etil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-hexanamida

N-(4-fluorfenil)metil-2-cicloheptil-6-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-hexanamida

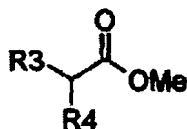
N-(2'-piridino)metil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-6-metoxi-7-azaindol-1-il)hexanamida

25 *N*-(4'-piridino)metil-2-ciclohexil-6-(3-fenil-6-metoxi-7-azaindol-1-il)hexanamida

y también las sales, N-óxidos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos.

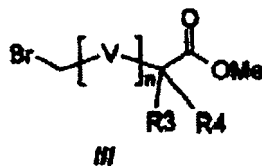
5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
30 **caracterizado** porque incluye las etapas consistentes en:

(i) realizar una alfa-alquilación sobre un éster de fórmula IV



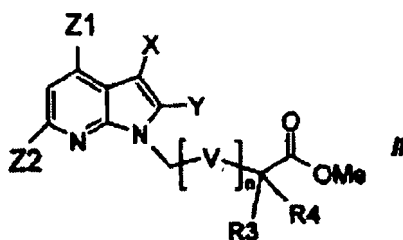
(IV)

(ii) realizar una alquilación azaindólica sobre el bromoéster de fórmula III obtenido



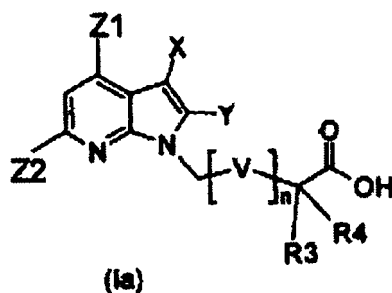
III

(iii) realizar una hidrólisis sobre el éster de fórmula II obtenido y



II

(iv) realizar una amidación sobre el ácido de fórmula Ia obtenido



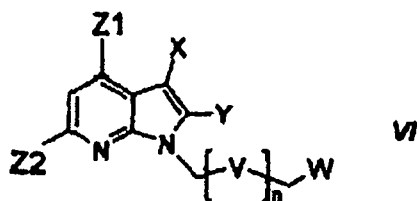
6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque incluye las etapas consistentes en:

(i) realizar una N-alquilación azoindólica sobre un bromoéster de fórmula

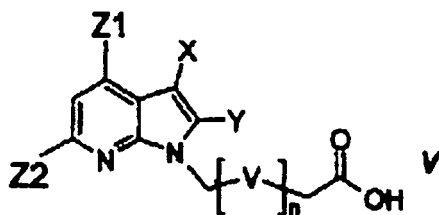


en donde W representa preferentemente un radical COOMe o un radical CN,

(ii) realizar una hidrólisis sobre el éster o el nitrilo de fórmula VI obtenido

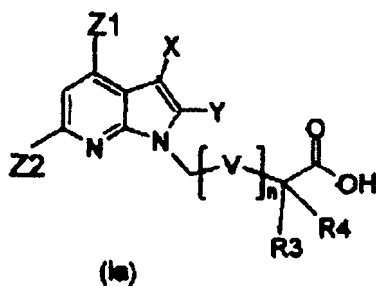


(iii) realizar una alfa-alquilación sobre el ácido de fórmula V obtenido



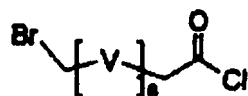
y

(iv) realizar una amidación sobre el ácido de fórmula Ia obtenido



7. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque incluye las etapas consistentes en:

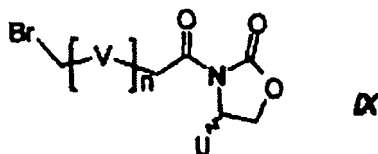
(i) reaccionar un cloruro de bromoalcanoilo de fórmula X



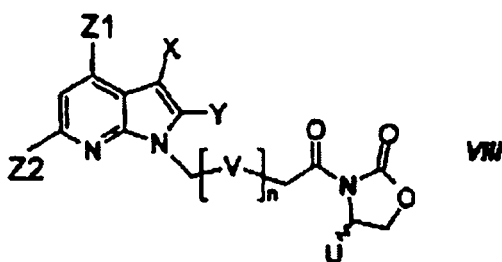
(X)

con una 2-oxazolidinona

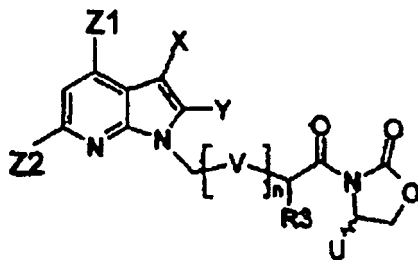
(ii) realizar una alquilación azoindólica sobre el bromuro de fórmula IX obtenido



(iii) realizar una alquilación oxazolidinónica sobre el compuesto de fórmula VIII obtenido



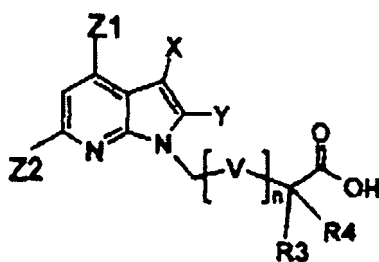
(iv) realizar una hidrólisis sobre el compuesto oxazolidinona de fórmula VII obtenido



MD

 y

(v) realizar una amidación sobre el ácido de fórmula Ia obtenido



(1a)

ES 2 308 510 T3

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, **caracterizado** porque la etapa de amidación se efectúa por medio de EDCI o cloruro de ácido.

5 9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 u obtenido por medio de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, u obtenido por medio de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la preparación de un medicamento que es útil como un inhibidor de MTP y de la secreción de ApoB, destinado más especialmente para el tratamiento o prevención de las siguientes enfermedades: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad, aterosclerosis y dislipidemia relacionada con diabetes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

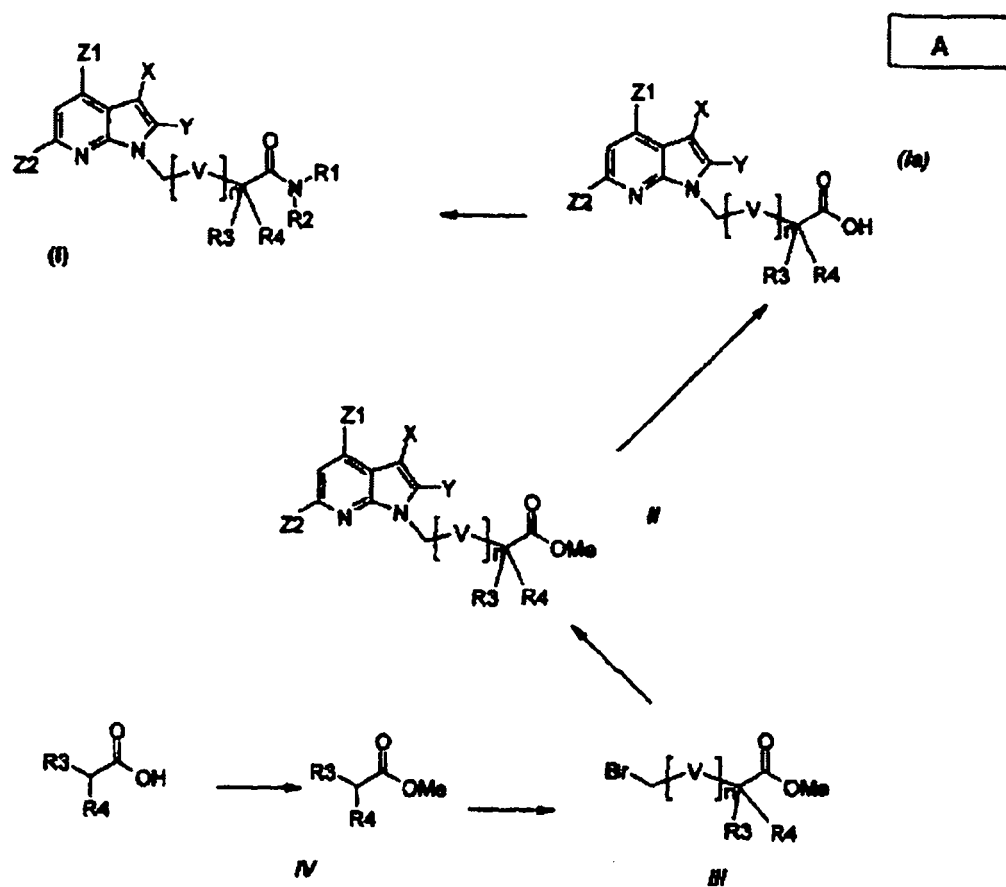


FIG 1

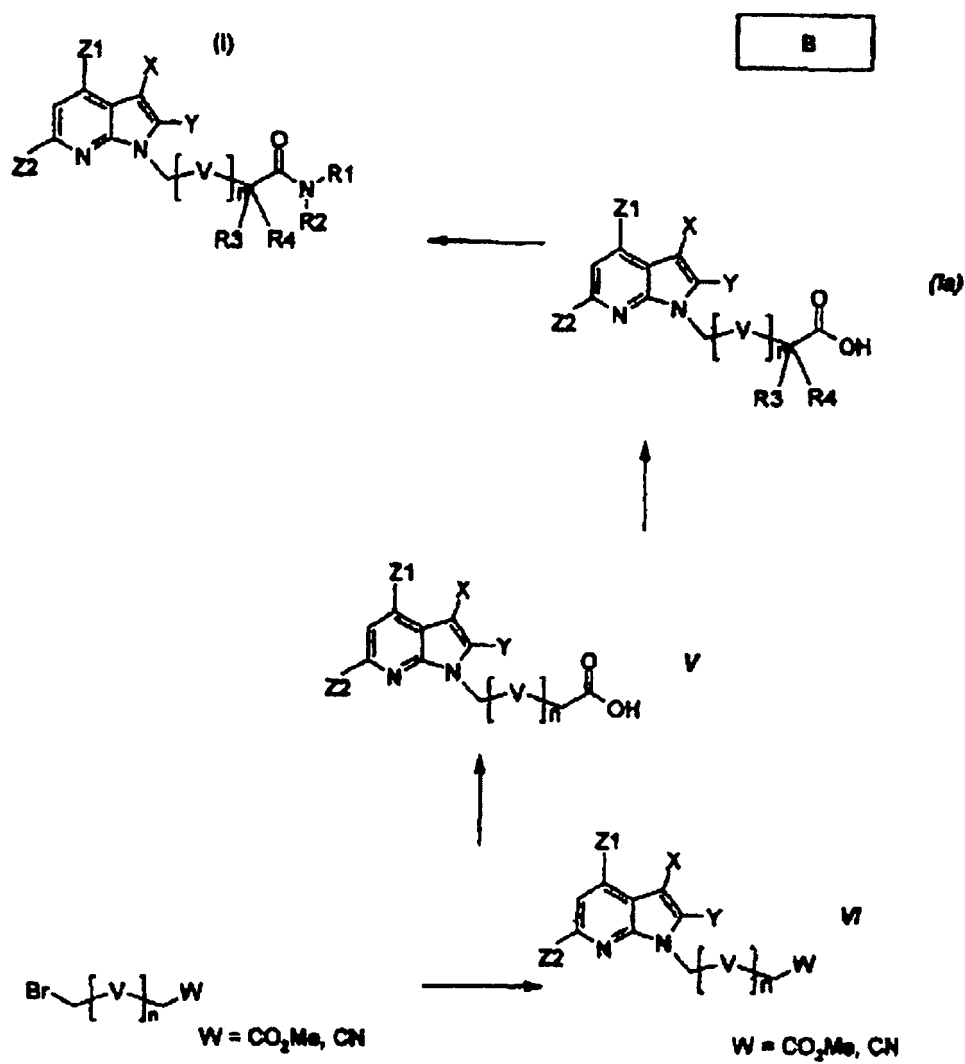


FIG 2

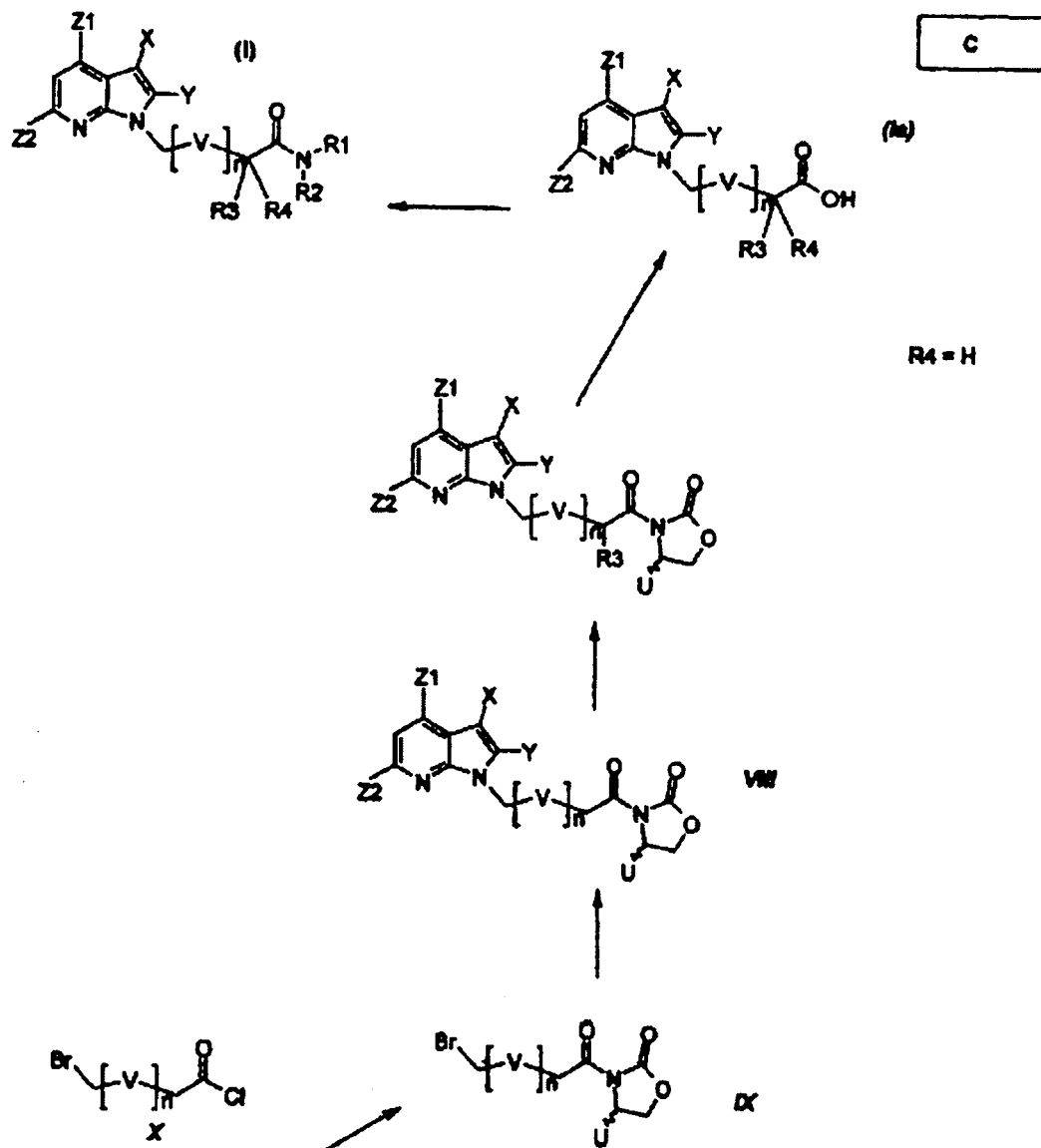


FIG 3

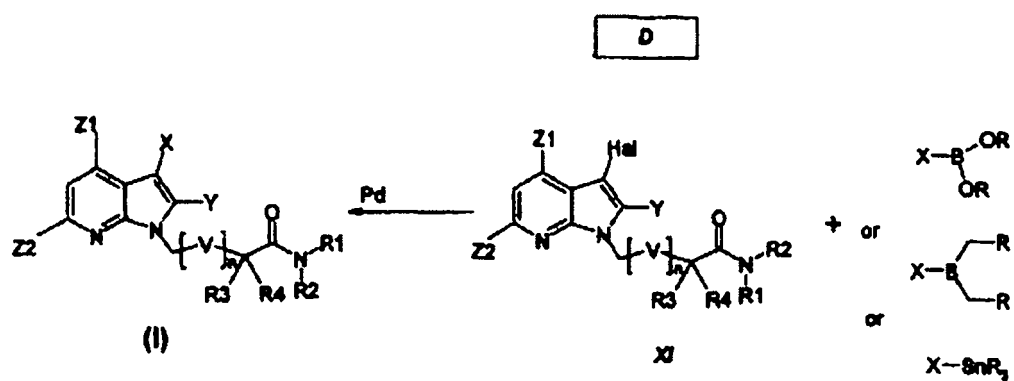


FIG 4