



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 641**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02785673 .1**
96 Fecha de presentación : **13.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1456203**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Derivados de etilendiamina y su uso como antagonistas de los receptores de orexina.**

30 Prioridad: **19.12.2001 GB 0130341**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM plc.**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es: **Coulton, Steven;**
Johns, Amanda y
Porter, Roderick, Alan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 312 641 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

Derivados de etilendiamina y su uso como antagonistas de los receptores de orexina.

5 Esta invención se refiere a derivados de etilendiamina heterocíclicos sustituidos y a su uso como productos farmacéuticos.

Muchos procesos biológicos significativos desde un punto de vista médico están mediados por proteínas que participan en las rutas de transducción de señales en las que están implicadas las proteínas G y/o segundos mensajeros.

10 Se han identificado polipéptidos y polinucleótidos que codifican el receptor neuropeptídico humano acoplado a las proteínas G con 7 dominios transmembranarios, el receptor 1 de orexina (HFGAN72), y se describen en los documentos EP-A-875565, EP-A-875566 y WO 96/34877. Se han identificado polipéptidos y polinucleótidos que codifican un segundo receptor humano de orexina, el receptor 2 de orexina (HFGANP), y se describen en el documento EP-A-893498.

15 En el documento EP-A-849361 se describen polipéptidos y polinucleótidos que codifican polipéptidos que son ligandos para el receptor de orexina-1, por ejemplo orexina-A (Lig72A).

20 Los receptores de orexina se encuentran en el hospedante mamífero y pueden ser responsables de muchas funciones biológicas, entre ellas patologías que incluyen pero no se limitan a depresión; ansiedad; adicciones; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis/trastorno afectivo; neurosis/trastorno depresivo; neurosis con ansiedad; trastorno distímico; trastorno de la conducta; trastorno del estado emocional; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno del sexo; trastorno sexual; esquizofrenia; depresión maníaca; delirio; demencia; retraso mental grave y discinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Gilles de la Tourette; alteración de los ritmos biológicos y circadianos; trastornos de la alimentación, tales como anorexia, bulimia, caquexia y obesidad; diabetes; trastornos del apetito y del gusto; vómitos/náuseas; asma; cáncer; enfermedad de Parkinson; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; hipopituitarismo; adenoma/tumor de hipófisis; enfermedades hipotalámicas; síndrome de Froehlich; enfermedad adenohipofisaria; enfermedad hipofisaria; adenoma/tumor de hipófisis; hormona de crecimiento pituitaria; hipofunción adenohipofisaria; hiperfunción adenohipofisaria; hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicógena; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotalámico-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia de hormona del crecimiento idiopática; enanismo; gigantismo; acromegalia; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas, enfermedades de pulmón y corazón; insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención de orina; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; accidente cerebral isquémico o hemorrágico; hemorragia subaracnoidea; lesión en la cabeza, tal como una hemorragia subaracnoidea asociada a un traumatismo craneoencefálico; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; alteración de la tolerancia de glucosa; migrañas; hiperalgesia; dolor; aumento o exageración de la sensibilidad al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor del trasero; dolor facial atípico; el dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con infecciones, por ejemplo VIH, síndrome pospolio y neuralgia posherpética; dolor del miembro fantasma; dolor laboral; dolor oncológico; dolor posquimioterapéutico; dolor posaccidente cerebrovascular; dolor posoperatorio; neuralgia; náuseas, vómitos; trastornos asociados con dolor visceral, incluidos el síndrome del intestino irritable, migraña y angina; incontinencia de la vejiga urinaria, por ejemplo incontinencia por urgencia; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; trastornos del sueño; apnea del sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnia; síndrome de inadaptación horaria; y trastornos neurodegenerativos, que incluyen entidades nosológicas tales como el complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; degeneración palidopontonigral, epilepsia, y trastornos convulsivos.

50 Se ha demostrado experimentalmente que la administración central del ligando orexina A (descrito más detalladamente a continuación) estimula la ingesta de alimentos en ratas sin limitación de alimentos durante un periodo de tiempo de 4 horas. Este incremento era aproximadamente cuatro veces mayor que en ratas control que recibían vehículo. Estos datos sugieren que la orexina A puede ser un regulador endógeno del apetito. Por tanto, los antagonistas de su receptor pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes, véase Cell, 1998, 92, 573-585.

60 En las sociedades occidentales hay una incidencia significativa de la obesidad. De acuerdo con las definiciones de la OMS, una media de 35% de individuos en 39 estudios tenían sobrepeso y 22% más era clínicamente obeso. Se ha calculado que 5,7% del gasto sanitario total en los EE.UU. de América es consecuencia de la obesidad. Aproximadamente 85% de los diabéticos de tipo 2 son obesos y la dieta y el ejercicio físico tienen mucha importancia en todos los diabéticos. La incidencia de diabetes diagnosticada en los países occidentales es típicamente del 5% y se estima que hay igual número de casos no diagnosticados. La incidencia de ambas enfermedades está creciendo, lo que demuestra la inadecuación de los tratamientos actuales que pueden ser o bien ineficaces o tener riesgos de toxicidad, incluyendo efectos cardiovasculares. El tratamiento de la diabetes con sulfonilureas o insulina puede causar hipoglucemia, mientras que la metformina causa efectos secundarios gastrointestinales. Ningún tratamiento con fármacos para la diabetes de tipo 2 ha demostrado que reduzca las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Los sensibilizadores de insulina serán útiles para muchos diabéticos, pero sin embargo no tienen efecto antiobesidad.

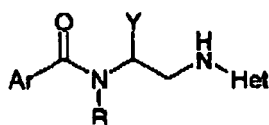
ES 2 312 641 T3

Estudios EEG sobre el sueño en ratas también han demostrado que la administración central de orexina A, un agonista de los receptores de orexina, causa un incremento de despertares dependiente de la dosis, en gran medida a costa de una reducción en el sueño paradójico y en el sueño 2 de onda lenta, cuando se administra al comienzo del periodo de sueño normal. Por lo tanto, antagonistas de su receptor pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, incluido el insomnio.

La presente invención proporciona derivados de etilendiamina heterocíclicos sustituidos que son antagonistas no peptídicos de receptores de orexina humanos, en particular receptores de orexina-1. En particular, estos compuestos son de uso potencial en el tratamiento de la obesidad, incluida la obesidad observada en pacientes de diabetes de tipo 2 (no dependiente de insulina), y/o trastornos del sueño, y/o apoplejía, en particular apoplejía isquémica o hemorrágica, y/o para bloquear la respuesta emética, es decir son útiles para el tratamiento de náuseas y vómitos.

Las Solicitudes Internacionales de Patentes WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47577 y WO 00/47580 describen derivados de fenilurea, y el documento WO 00/47576 describe derivados de quinolinil-cinamida como antagonistas de los receptores de orexina.

Según la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

R representa un alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido;

Y representa hidrógeno o un alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido;

Het representa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido, que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Ar representa fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, naftilo, quinolinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, en donde dicho grupo está sustituido con R³;

R⁵ representa, independientemente, hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, halo, alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde los sustituyentes para los grupos R, Y, Het, Ar y R³, opcionalmente sustituidos, se seleccionan de halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), haloalcoxi (C₁₋₄), acilo (C₁₋₄), arilo, aril-alquilo (C₁₋₄), aril-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-amino-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), cicloalquil (C₃₋₆)-alcoxi (C₁₋₄), alcanofilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo, alquil (C₁₋₄)-sulfonilo, alquil (C₁₋₄)-sulfonilo, alquil (C₁₋₄)-sulfonil-alquilo (C₁₋₄), arilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonil-alquilo (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-sulfonamido, alquil (C₁₋₄)-amido, alquil (C₁₋₄)-sulfonamido-alquilo (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-amido-alquilo (C₁₋₄), arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo (C₁₋₄), arilcarboxamido-alquilo (C₁₋₄), arofilo, aroil-alquilo (C₁₋₄), aril-alcanofilo (C₁₋₄), R^aR^bN-, R^aR^bN(CH₂)_n-, R^aR^bN(CH₂)_nO-, R^aOCO(CH₂)_r, R^aCON(R^b)(CH₂)_r, R^aR^bNCO(CH₂)_r y R^aR^bNSO₂(CH₂)_r, en donde cada uno de R^a y R^b, independientemente, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁₋₄) o, en caso apropiado, R^aR^b forma parte de un anillo de azacicloalcano (C₃₋₆) o un anillo de (2-oxo)azacicloalcano (C₃₋₆), n representa un número entero de 1 a 4, y r representa cero o un número entero de 1 a 4, o en donde, cuando el sustituyente es R^aR^b(CH₂)_n- o R^aR^bN(CH₂)_nO-, R^a, con al menos un CH₂ de la porción (CH₂)_n del grupo, forman un azacicloalcano (C₃₋₆) y R^b representa hidrógeno, un grupo alquilo (C₁₋₄) o, con el nitrógeno al que está unido, forma un segundo azacicloalcano (C₃₋₆); y en donde, en grupos Ar y Het, los sustituyentes situados en posición orto uno respecto de otro, están opcionalmente enlazados para formar un anillo condensado;

o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que el compuesto no sea

ácido N-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-N-metilftalámico o

N-metil-n-[2-nafalen-2-ilaminoetil]benzamida.

ES 2 312 641 T3

Ejemplos de grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo o pirazolilo.

5 Cuando Het representa un heteroarilo bicíclico, se puede seleccionar de isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo o quinazolinilo.

Preferiblemente, R es metilo opcionalmente sustituido.

10 Preferiblemente, Het representa pirimidinilo, benzoxazolilo o quinoxalinilo.

Preferiblemente, cuando Ar representa fenilo, o tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, el sustituyente R³ está en posición *orto* con respecto al grupo carbonilo de la amida.

15 Preferiblemente, Ar representa tiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos de grupos, en que R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piperidina, piperazina, tiomorfolina o morfolina.

20 Preferiblemente, R³ representa trifluorometoxi, metoxi, etoxi, halo o un grupo fenilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

25 Incluso más preferiblemente, R³ representa un fenilo opcionalmente sustituido, p.ej. 4-fluorofenilo.

Sustituyentes opcionales preferidos para Ar son halógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₁₋₄), R^aR^bN(CH₂)_n o R^aR^bN.

30 Sustituyentes opcionales preferidos para Het son halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₁₋₄), acilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), R^aR^bNCO(CH₂), R^aR^bN(CH₂)_n o R^aR^bN.

35 Sustituyentes opcionales preferidos para R³ son halógeno, R^aR^bN y R^aR^bN(CH₂)_nO.

Además, Het puede estar opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halógeno, ciano o alcanofilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-sulfonilo; o con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁₋₂) o R^aR^bN-; en el que R^a y R^b son como se definió anteriormente.

40 En los grupos Ar y Het, los sustituyentes situados en posición *orto* uno respecto del otro pueden unirse para formar un anillo condensado.

Cuando está presente un átomo de halógeno en el compuesto de fórmula (I), éste puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

45 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término arilo significa un anillo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo fenilo, o un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros, en el que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo naftilo.

50 Cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquilo, ya sea en solitario o formando parte de un grupo de mayor tamaño, p.ej. alcoxi o alquiltio, el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, o combinaciones de ellas, y preferiblemente es metilo o etilo.

55 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden existir como enantiómeros R o S. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos isómeros, incluyendo las mezclas. Cuando hay más centros quirales en los compuestos de la fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos de síntesis convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

60 Se entenderá que la invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y que éstos se incluyen dentro del alcance de la invención.

65 Compuestos particulares según la invención incluyen aquellos mencionados en los ejemplos y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en la presente memoria, un “derivado farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier sal, éster o sal de este éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor,

ES 2 312 641 T3

es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o resto del mismo.

Se deberá apreciar que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (I) deben ser farmacéu-
 5 ticamente aceptables. Sales farmacéu- ticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica, e incluyen las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalensulfónico. Pueden utilizarse otras sales, por ejem-
 10 plo oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), y se incluyen dentro del alcance de esta invención. También se incluyen dentro del alcance de la invención los solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (I).

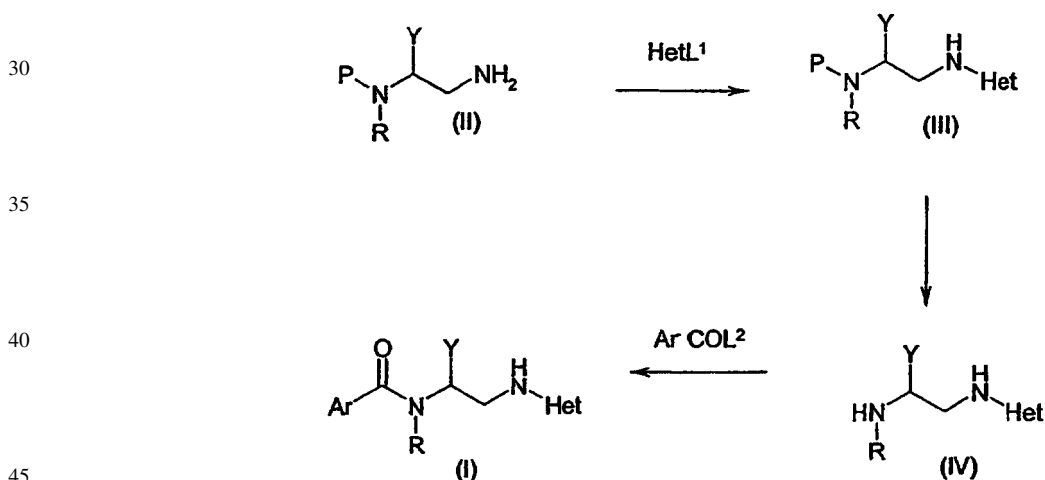
Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido.
 15 La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Como los compuestos de la fórmula (I) están destinados a usarse en composiciones farmacéuticas, será fácil de entender que se proporcionan todos ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos 60%, más adecuadamente al menos 75% y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% (los % se dan en una base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar
 20 las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales. Los siguientes esquemas detallan rutas de síntesis para los compuestos de la invención.

25

Esquema 1



en donde Het, Ar, R e Y son como se definen para la fórmula (I), L¹ y L² son grupos lábiles y P es un grupo protector.

50 La reacción de (II) con HetL¹ prosigue en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, xileno o THF a la temperatura ambiente o elevada. Se puede utilizar una base, tal como carbonato de potasio o N,N-diisopropiletilamina.

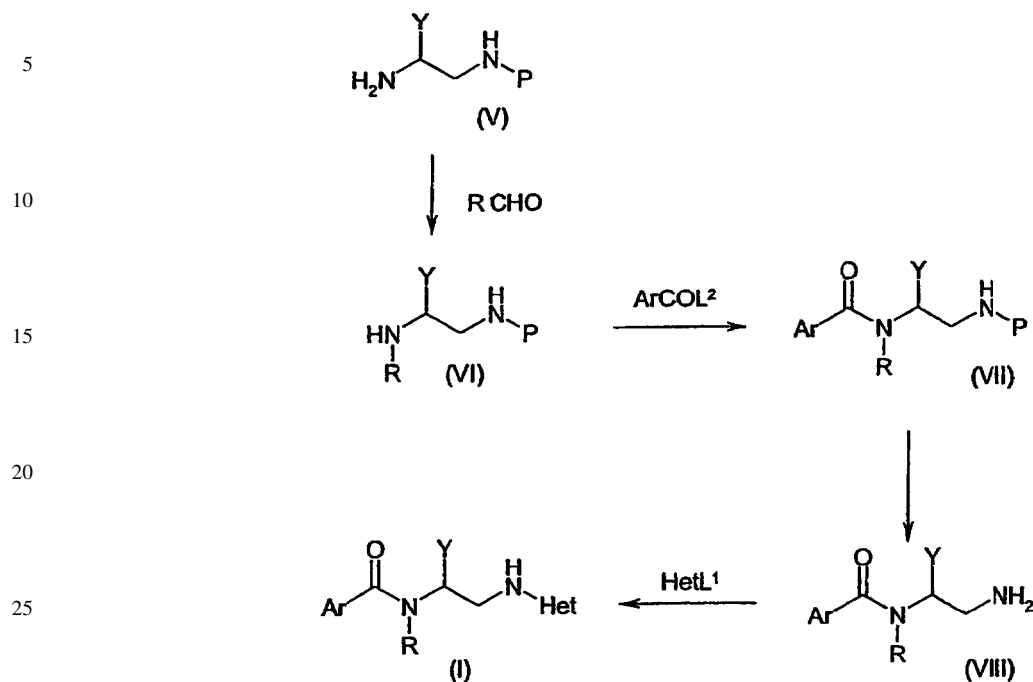
Ejemplos de grupos lábiles L¹ adecuados incluyen cloro, flúor y triflato.

55 Ejemplos de grupos protectores P incluyen *t*-butiloxicarbonilo, trifluoroacetilo y benciloxicarbonilo. Las condiciones de desprotección son, respectivamente, hidrogenólisis ácida (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano), básica (por ejemplo, hidróxido de sodio en un disolvente, tal como metanol acuoso) y catalítica en un disolvente inerte (por ejemplo, utilizando paladio sobre carbón en un alcohol inferior o acetato de etilo).

60 Ejemplos de grupos lábiles L² adecuados incluyen halógeno, OC(=O)alquilo y OC(=O)O-alquilo. La transformación de (IV) en (I) puede realizarse en un disolvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina. Como alternativa, esta etapa puede realizarse cuando L² representa hidroxilo, en cuyo caso la reacción con (IV) tiene lugar en un disolvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de un reactivo de diimida, tal como hidroclo-
 65 ro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y un activador, tal como 1-hidroxibenzotriazol. También, en los casos en los que L² representa hidroxilo, la reacción se puede efectuar utilizando hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) con una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

ES 2 312 641 T3

Esquema 2



30 en donde Het, Ar, R e Y son como se definen para la fórmula (I), L¹ y L² son grupos lábiles y P es un grupo protector.

35 Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un aldehído, R'CHO. Agentes reductores adecuados que pueden emplearse incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio bajo condiciones ácidas, o hidrogenación catalítica. La reacción puede llevarse a cabo, de forma conveniente, en un disolvente tal como etanol o dicloroetano.

40 Ejemplos de grupos protectores P incluyen *t*-butiloxicarbonilo, trifluoroacetilo y benciloxicarbonilo. Las condiciones de desprotección son, respectivamente, hidrogenólisis ácida (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano), básica (por ejemplo, hidróxido de sodio en un disolvente, tal como metanol acuoso) y catalítica en un disolvente inerte (por ejemplo, utilizando paladio sobre carbón vegetal en un alcohol inferior o acetato de etilo).

La reacción de (VIII) con HetL¹ prosigue en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, xileno o THF a la temperatura ambiente o elevada. Se puede utilizar una base, tal como carbonato de potasio o *N,N*-diisopropiletilamina.

45 Ejemplos de grupos lábiles L¹ adecuados incluyen cloro, flúor y triflato.

50 Ejemplos de grupos lábiles L² adecuados incluyen halógeno, OC(=O)alquilo y OC(=O)O-alquilo. La transformación de (III) en (I) puede realizarse en un disolvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina. Como alternativa, esta etapa puede realizarse cuando L² representa hidroxilo, en cuyo caso la reacción con (III) tiene lugar en un disolvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de un reactivo de diimida, tal como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y un activador, tal como 1-hidroxibenzotriazol. También, en los casos en los que L² representa hidroxilo, la reacción se puede efectuar utilizando hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) con una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

55 Los compuestos de fórmula (II) y (V) son conocidos en la bibliografía, o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

60 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar uno a uno o como bancos de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1000, preferentemente de 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Los bancos de compuestos se pueden preparar mediante una técnica combinatoria de "división y mezcla" o por síntesis paralela múltiple utilizando química en fase de disolución o en fase sólida, por procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

65 Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un banco de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula (I), o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

ES 2 312 641 T3

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de orexina humano, tal como obesidad, incluida obesidad asociada con diabetes de tipo 2, trastornos del sueño o apoplejía.

5 Otras enfermedades o trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen las alteraciones de los ritmos biológicos y circadianos; enfermedad adenohipofisaria; enfermedad hipofisaria; adenoma/tumor de hipófisis; hipofunción adenohipofisaria; amenorrea funcional o psicógena; hiperfunción adenohipofisaria; migrañas; hiperalgesia; dolor; aumento o exageración de la sensibilidad al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor por quemaduras; dolor facial atípico; el dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con infecciones, por ejemplo, VIH, síndrome pospolio y neuralgia posherpética; dolor del miembro fantasma; dolor laboral; dolor oncológico; dolor posquimioterapéutico; dolor posaccidente cerebrovascular; dolor posoperatorio; neuralgia; y tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos.

15 La invención proporciona también un método para tratar o prevenir la obesidad, incluida obesidad asociada con diabetes de tipo 2, trastornos del sueño o apoplejía, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su derivado farmacéuticamente aceptable.

20 La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o profilaxis de la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes de tipo 2, trastornos del sueño o apoplejía.

25 La invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes de tipo 2, los trastornos del sueño o apoplejía.

30 Para uso en terapia, los compuestos de la invención se administran habitualmente como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su derivado farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por cualquier método conveniente, p. ej. por administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

40 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, que son activos cuando se administran oralmente, se pueden formular como líquidos o sólidos, p.ej. como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar.

45 Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o disolución del ingrediente activo en uno o más vehículos líquidos adecuados, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, un conservante, un aromatizante y/o un colorante.

50 Se puede preparar una composición en forma de comprimido utilizando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados empleados de forma habitual, tales como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

55 Se puede preparar una composición en forma de cápsula utilizando procedimientos habituales de encapsulación, por ejemplo gránulos que contienen el ingrediente activo, utilizando vehículos convencionales y después cargando con ellos una cápsula de gelatina dura; como alternativa, puede prepararse una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y después se carga una cápsula de gelatina blanda con la dispersión o suspensión.

60 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

65 Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden, de modo típico, una disolución o una suspensión fina del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y habitualmente se presentan en cantidades individuales o multidosis en forma estéril en un envase cerrado herméticamente que puede tener forma de cartucho o recarga para su uso con un dispositivo atomizador. Como alternativa, el envase cerrado herméticamente puede ser un dispositivo dispensador desechable, tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dispensador de aerosol provisto de una válvula dosificadora. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido, por ejemplo aire, o un propelente orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo o hidrofluorocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener forma de atomizadores con bomba.

ES 2 312 641 T3

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y de otras clases donde el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

5 Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como la manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

10 Preferiblemente, la composición estará en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

La dosis del compuesto de fórmula (I), o su derivado farmacéuticamente aceptable, utilizado en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos o las enfermedades que se han mencionado anteriormente variará de la manera habitual según el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando, del peso del individuo y de otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, de forma más adecuada de 0,05 a 500 mg. Las dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día, de modo que la dosificación diaria total está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg; y dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses. En el caso de derivados farmacéuticamente aceptables, las cifras anteriores están calculadas para el compuesto de origen de fórmula (I).

20 No se indican ni caben esperar efectos toxicológicos cuando se administra un compuesto de la fórmula (I) en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente.

La orexina-A humana tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

25

pyroGlu	Pro	Leu	Pro	Asp	Cys	Cys	Arg	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Cys	Arg	Leu
1		5					10						15		
	Tyr	Glu	Leu	Leu	His	Gly	Ala	Gly	Asn	His	Ala	Ala	Gly	Ile	Leu
			20					25						30	
															Leu-NH₂

30

35

La orexina-A se puede emplear en procedimientos de selección para compuestos que inhiben la activación del ligando para el receptor de orexina-1.

40 En general, tales procedimientos de selección implican proporcionar células apropiadas que expresan el receptor de orexina-1 en su superficie. Estas células incluyen células de mamífero, levaduras, *Drosophila* o *E. coli*. En particular, se utiliza un polinucleótido que codifica el receptor de orexina-1 para transfectar células que expresan el receptor. Después, el receptor expresado se pone en contacto con un compuesto de ensayo y un ligando para el receptor de orexina-1 para observar la inhibición de una respuesta funcional. Uno de estos procedimientos de selección implica el uso de melanóforos que se transfectan para expresar el receptor de orexina-1, tal como se describe en el documento WO 92/01810.

Otro procedimiento de selección implica introducir ARN que codifica el receptor de orexina-1 en oocitos de *Xenopus* para expresar pasajeramente el receptor. Los oocitos que expresan el receptor se ponen luego en contacto con un ligando para el receptor y un compuesto de ensayo, y seguidamente se procede a la detección de la inhibición de una señal en el caso de seleccionar compuestos que se cree que inhiben la activación del receptor por el ligando.

Otro método implica seleccionar compuestos que inhiben la activación del receptor mediante la detección de la inhibición de la unión de un ligando marcado para el receptor de orexina-1 a células que tienen el receptor en su superficie. Este método implica transfectar una célula eucariótica con ADN que codifica el receptor de orexina-1, de forma que la célula expresa el receptor en su superficie, y poner en contacto la célula o preparación de membrana celular con un compuesto en presencia de una forma marcada de un ligando para el receptor de orexina-1. El ligando puede contener un marcador radiactivo. La cantidad de ligando marcado unido a los receptores se mide, por ejemplo, midiendo la radiactividad.

60 Todavía otra técnica de selección implica el uso de un equipo FLIPR para la selección de alta transmisión de compuestos de ensayo que inhiben la movilización de iones de calcio intracelulares, u otros iones, al afectar a la interacción de un ligando para el receptor de orexina-1 con el receptor de orexina-1.

65 Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, las patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria, se incorporan a la presente como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual se incorpora a la presente como referencia como si estuviera expuesta en su totalidad.

ES 2 312 641 T3

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención. Las Descripciones D1-D11 ilustran la preparación de intermedios para los compuestos de la invención.

5 En los Ejemplos, los espectros de RMN de ^1H se midieron a 250 MHz en CDCl_3 , salvo que se indique lo contrario. En la presente se utilizan las siguientes abreviaturas;

HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,

10 DMF significa N,N-dimetilformamida.

Descripción 1

15 *Éster dimetileílico del ácido [2-(6,7-difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilcarbámico*

Una mezcla de éster dimetileílico del ácido (2-aminoetil)metilcarbámico (1,01 g, 5,8 mmol), 2-cloro-6,7-difluoroquinoxalina (1,00 g, 5,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,02 ml, 17,4 mmol) en xileno (10 ml) se calentó bajo argón a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico/pentano para producir el compuesto del título como un sólido naranja pálido.

20 Espectro de masas (API^+): Encontrado 339 (MH^+); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 338.

25 Descripción 2

Dihidrocloreuro de N-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-N'-metiletano-1,2-diamina

30 Una solución, enfriada con hielo, de éster dimetileílico del ácido [2-(6,7-difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilcarbámico, D1 (500 mg, 1,48 mmol) en metanol (20 ml) se trató con HCl en dioxano (solución 4 M, 4 ml). Después de agitar bajo argón a la temperatura ambiente durante 4 h, los componentes volátiles se separaron al vacío y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo beis (100%).

35 ^1H RMN δ : (D_6 -DMSO) 2,51 (3H, s), 3,18 (2H, m), 3,69 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,32 (1H, s ancho), 8,38 (1H, s), 8,98 (1H, s ancho).

Descripción 3

40 *Éster dimetileílico del ácido metil-[2-(2,2,2-trifluoroetanoilamino)-etil]carbámico*

Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,23 ml, 15,8 mmol) a una solución, enfriada con hielo y agitada, de éster dimetileílico del ácido (2-aminoetil)metilcarbámico (2,5 g, 14,4 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) en diclorometano (80 ml) bajo argón. Después de agitar durante 1 h, se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante 72 h más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (3,61 g, 93%).

50 Espectro de masas (API^-): Encontrado 269 (M - H). $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ requiere 270.

Descripción 4

55 *Metil-[2-(2,2,2-trifluoroetanoilamino)etil]amida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico*

Una solución, enfriada con hielo, de éster dimetileílico del ácido metil-[2-(2,2,2-trifluoroetanoilamino)etil]carbámico, D3 (3,61 g, 13,4 mmol) en diclorometano (80 ml) se trató con ácido trifluoroacético (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se vertió con cuidado sobre K_2CO_3 sólido (exceso)/hielo. El producto se extrajo con diclorometano (4 veces) y luego con metanol-diclorometano al 10% (5 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío. La goma amarilla resultante (380 mg) se añadió a una solución agitada de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (530 mg, 2,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,7 mmol) y HATU (851 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 16 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 veces), salmuera, se secó (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 20-100%-pentano) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma incolora (443 mg).

65 Espectro de masas (API^+): Encontrado 390 (MH^+); $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requiere 389.

ES 2 312 641 T3

Descripción 5

(2-Aminoetil)metilamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico

5 Una solución de metil-[2-(2,2,2-trifluoroetanoilamino)etil]amida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico, D4 (443 mg, 1,14 mmol) en metanol/agua (30 ml/10 ml) se trató con K_2CO_3 sólido (787 mg, 5,70 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente, bajo argón, durante 16 h. El metanol se separó al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla (240 mg, 72%).

10

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 294 (ME⁺). $C_{14}H_{16}FN_3OS$ requiere 293.

Descripción 6

15

*Éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-(2-aminopropil)carbámico*

20 Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,9 g, 0,064 mol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió gota a gota a una solución en agitación de (R,S)-propan-1,2-diamina (37,4 g, 0,51 mol) en 1,4-dioxano (200 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 16 h, los componentes volátiles se separaron al vacío. El residuo se disolvió en agua y la solución resultante se extrajo con MDC (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se separó al vacío para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (11,1 g, 100%).

25

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 175 (MH⁺); $C_8H_{18}N_2O_2$ requiere 174.

1H RMN δ : 1,07 (3H, d, J = 6 Hz), 1,29 (2H, s ancho), 1,44 (9H, s), 2,80-3,20 (3H, m ancho), 5,56 (1H, t ancho).

30

Descripción 7

*Éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-[2-(3,4-dimetoxibencilamino)-propil]carbámico*

35 Una solución en agitación de éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-(2-aminopropil)carbámico, D6 (3,28 g, 18,9 mmol) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (3,15 g, 18,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (75 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (6,02 g, 28,4 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente, bajo argón, durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de K_2CO_3 . La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó al vacío. La cromatografía (gel de sílice, pentano-acetato de etilo al 0-100%) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma naranja (4,12 g, 67%).

40

Espectro de masas (API⁺): Encontrado (MH⁺) 323. $C_{17}H_{28}N_2O_4$ requiere 324.

45

Descripción 8

*Éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-[2-((3,4-dimetoxibencil)-{1-[5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il]metanoil}amino)propil]carbámico*

50 Una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol) en DMF (20 ml) se trató secuencialmente con *N,N*-diisopropiletilamina (0,44 ml, exceso), HATU (320 mg, 2,52 mmol) y luego, después de 15 min, éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-[2-(3,4-dimetoxibencilamino)propil]carbámico, D7 (272 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 16 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (456 mg, 100%).

55

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 544 (MH⁺). $C_{28}H_{34}FN_3O_5S$ requiere 543.

60

Descripción 9

(2-Amino-1-metiletil)-(3,4-dimetoxibencil)amida del ácido (R,S)-5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico

65 Una solución, enfriada con hielo, de éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-[2-((3,4-dimetoxibencil)-{1-[5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il]metanoil}amino)propil]-carbámico, D8, (430 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (22,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se vertió con cuidado sobre K_2CO_3 sólido (exceso)/hielo. El producto se extrajo con diclorometano (3 veces), las fases orgánicas

ES 2 312 641 T3

reunidas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma parda (100%).

Espectro de masas (API^+): Encontrado (MH^+) 444. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ requiere 443.

Descripción 10

Éster dimetileílico del ácido [2-(5-bromopirimidin-2-ilamino)etil]-metilcarbámico

El compuesto del título (2,40 g, 73%) se preparó a partir de éster dimetileílico del ácido (2-aminoetil)metilcarbámico (1,74 g, 10 mmol), 2-cloro-5-bromopirimidina (1,93 g, 10 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,87 g, 30 mmol) y K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) de acuerdo con el proceso descrito para la Descripción 1.

Espectro de masas (API^+): Encontrado 230 (M^+BOC). $\text{C}_{12}\text{H}_{19}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$ requiere 330.

Descripción 11

N-(5-bromopirimidin-2-il)-N'-metiletano-1,2-diamina

Una solución, enfriada con hielo, de éster dimetileílico del ácido [2-(5-bromopirimidin-2-ilamino)etil]metilcarbámico, D10 (2,32 g, 7,0 mmol) en diclorometano (90 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente, bajo argón y luego se vertió sobre K_2CO_3 sólido (exceso)/hielo. La capa acuosa se separó, se lavó con diclorometano (3 veces) y las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, 61%).

Espectro de masas (API^+): Encontrado (MH^+) 231. $\text{C}_7\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_4$ requiere 230.

Ejemplo 1

[2-(6,7-Difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) se trató secuencialmente con *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, exceso), HATU (79 mg, 0,21 mmol) y luego, después de 15 min, dihidrocloruro de *N*-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-*N'*-metil-etano-1,2-diamina, D2 (65 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 72 h y después se repartió entre dietil-éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó (MgSO_4) y el disolvente se separó al vacío. El residuo se trituró con pentano para producir el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (38 mg, 40%).

Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado (MH^+) 458. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ requiere 457.

Ejemplo 2

[2-(6,7-Difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (46 mg, 0,21 mmol) y dihidrocloruro de *N*-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-*N'*-metiletano-1,2-diamina, D2 (65 mg, 0,21 mmol) de acuerdo con el proceso descrito para el Ejemplo 1, en forma de un sólido amarillo (65 mg, 71%).

Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado (MH^+) 441. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ requiere 440.

Ejemplo 3

[2-(6,7-Difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (43 mg, 0,21 mmol) y dihidrocloruro de *N*-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-*N'*-metiletano-1,2-diamina, D2 (65 mg, 0,21 mmol) de acuerdo con el proceso descrito para el Ejemplo 1, en forma de un sólido amarillo (65 mg, 71%).

Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado (MH^+) 427. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ requiere 426.

ES 2 312 641 T3

Ejemplo 4

[2-(Benzooxazol-2-ilamino)etil]amida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico

5 Una solución de (2-aminoetil)metilamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico, D5 (120 mg, 0,41 mmol) en THF (7 ml) se trató con trietilamina (0,057 ml) y 2-clorobenzoxazol (0,047 ml, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo argón, durante 16 h y luego los componentes volátiles se separaron al vacío. El residuo se cromatografió (gel de sílice, acetato de etilo al 25%-pentano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (97 mg, 58%).

10 Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado (MH⁺) 411. C₂₁H₁₉N₄O₂S requiere 410.

Ejemplo 5

[2-(Benzooxazol-2-ilamino)-1-metiletil]-(3,4-dimetoxibencil)amida del ácido (R,S)-5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-1-metiletil)-(3,4-dimetoxibencil)amida del ácido (R,S)-5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico, D9 (380 mg, 0,86 mmol) y 2-clorobenzoxazol (0,098 ml, 0,86 mmol), de acuerdo con el proceso descrito para el Ejemplo 4, como una espuma blanca (150 mg, 31%).

20 Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado (MH⁺) 561. C₃₀H₂₉FN₄O₄S requiere 560.

Ejemplo 6

[2-(5-Bromopirimidin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (78 mg, 0,33 mmol) y *N*-(5-bromopirimidin-2-il)-*N'*-metiletano-1,2-diamina, D11 (76 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el proceso descrito para el Ejemplo 1, en forma de un sólido (105 mg, 71%).

35 Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado (MH⁺) 450. C₁₈H₁₇⁷⁹BrFN₅OS requiere 449.

Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones de subgrupos particulares y preferidos descritos en la presente memoria anteriormente.

Determinación de la actividad antagonista del receptor de orexina-1

40 La actividad antagonista del receptor de orexina-1 de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

Método experimental

45 Se cultivaron células HEK293 que expresan el receptor de orexina-1 humana en medio celular (medio MEM con sales de Earl) que contenía L-glutamina 2 mM, 0,4 mg/ml de Sulfato G418 de GIBCO BRL y suero de ternera fetal al 10% inactivado con calor de Gibco BRL. Las células se sembraron a razón de 20.000 células/100 μ l/pocillo en placas estériles de fondo negro transparente de 96 pocillos de Costar, que se habían revestido previamente con 10 μ g/pocillo de poli-L-lisina de SIGMA. Las placas sembradas se incubaron durante una noche a 37°C en CO₂ al 5%.

50 Se prepararon agonistas como disoluciones madre 1 mM en agua:DMSO (1:1). Se estimaron los valores de CE₅₀ (la concentración requerida para producir el 50% de la respuesta máxima) utilizando 11 diluciones de unidades semilogarítmicas (Biomek 2000, Beckman) en tampón de Tyrode que contenía probenecid (HEPES 10 mM con NaCl 145 mM, glucosa 10 mM, KCl 2,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, MgCl₂ 1,2 mM y probenecid 2,5 mM; pH 7,4). Se prepararon antagonistas como soluciones madre 10 mM en DMSO (100%). Se determinaron los valores de CI₅₀ del antagonista (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta del agonista) frente a orexina-A humana 3,0 nM utilizando 11 diluciones de unidades semilogarítmicas en tampón de Tyrode que contenía DMSO al 10% y probenecid.

60 El día del ensayo, se añadieron 50 μ l de medio celular que contenía probenecid (Sigma) y Fluo3AM (Texas Fluorescence Laboratories) (Quadra, Tomtec) a cada pocillo para dar concentraciones finales de 2,5 mM y 4 μ M, respectivamente. Las placas de 96 pocillos se incubaron durante 90 minutos a 37°C en CO₂ al 5%. Luego se aspiró la disolución de carga que contenía colorante y se lavaron las células con 4 x 150 μ l de tampón de Tyrode que contenía probenecid y gelatina al 0,1% (lavador de placas Denley). El volumen de tampón que quedaba en cada pocillo era de 125 μ l. Se añadió antagonista o tampón (25 μ l) (Quadra), las placas de células se agitaron suavemente y se incubaron a 37°C en CO₂ al 5% durante 30 min. Después, las placas de células se transfirieron al lector de placas visualizadas por fluorescencia (FLIPR, Molecular Devices) y se mantuvieron a 37°C en aire humidificado. Antes de la adición

ES 2 312 641 T3

de fármaco, se tomó una sola imagen de la placa de células (ensayo señal) para evaluar la coherencia de la carga de colorante. El protocolo experimental utilizaba 60 imágenes tomadas a intervalos de 1 segundo, seguidas de otras 24 imágenes a intervalos de 5 segundos. Se añadieron los agonistas (por el FLIPR) después de 20 segundos (durante la lectura continua). A partir de cada pocillo, se determinó la fluorescencia máxima a lo largo del periodo de ensayo y se restó de esta cifra la media de las lecturas 1-19, inclusive. El incremento máximo en la fluorescencia se representó gráficamente frente a la concentración de compuesto y la curva se ajustó iterativamente utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros (como describen Bowen y Jerman, *TiPS*, 1995, 16, 413-417) para generar un valor de efecto de la concentración. Los valores de Kb del antagonista se calcularon utilizando la ecuación:

$$Kb = CI_{50}/(1+([3/CE_{50}])$$

en la que CE_{50} era la potencia de la orexina-A humana determinada en el ensayo (en términos nM) y CI_{50} se expresa en términos de molaridad.

Los compuestos de los Ejemplos ensayados de acuerdo con este método tienen valores de pKb en el intervalo de 6,4 a 7,4 en el receptor de orexina-1 clonado humano.

La actividad antagonista del receptor de orexina-2 de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

Método experimental

Se cultivaron células CHO-DG44 que expresan el receptor de orexina-2 humana en medio celular (medio MEM con sales de Earl) que contenía L-glutamina 2 mM, 0,4 mg/ml de Sulfato G418 de GIBCO BRL y suero de ternera fetal al 10% inactivado con calor de Gibco BRL. Las células se sembraron a razón de 20.000 células/100 μ l/pocillo en placas estériles de fondo negro transparente de 96 pocillos de Costar, que se habían revestido previamente con 10 μ g/pocillo de poli-L-lisina de SIGMA. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%.

Se prepararon agonistas como soluciones madre 1 mM en agua:DMSO (1:1). Se estimaron los valores de CE_{50} (la concentración requerida para producir el 50% de la respuesta máxima) utilizando 11 diluciones de unidades semilogarítmicas (Biomek 2000, Beckman) en tampón de Tyrode que contenía probenecid (HEPES 10 mM con NaCl 145 mM, glucosa 10 mM, KCl 2,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, MgCl₂ 1,2 mM y probenecid 2,5 mM; pH 7,4). Se prepararon antagonistas como disoluciones madre 10 mM en DMSO (100%). Se determinaron los valores de CI_{50} del antagonista (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta del agonista) frente a la orexina-A humana 10,0 nM utilizando 11 diluciones de unidades semilogarítmicas en tampón de Tyrode que contenía DMSO al 10% y probenecid.

El día del ensayo, se añadieron 50 μ l de medio celular que contenía probenecid (Sigma) y Fluo3AM (Texas Fluorescence Laboratories) (Quadra, Tomtec) a cada pocillo para dar concentraciones finales de 2,5 mM y 4 μ M, respectivamente. Las placas de 96 pocillos se incubaron durante 60 min a 37°C en 5% de CO₂. Después, la solución de carga que contenía colorante se aspiró y las células se lavaron con 4 x 150 μ l de tampón de Tyrode que contenía probenecid y gelatina al 0,1% (lavador de placas Denley). El volumen de tampón que quedaba en cada pocillo era de 125 μ l. Se añadió antagonista o tampón (25 μ l) (Quadra), las placas de células se agitaron suavemente y se incubaron a 37°C en CO₂ al 5% durante 30 min. Después, las placas de células se transfirieron a un instrumento lector de placas de formación de imágenes de fluorescencia (FLIPR, Molecular Devices). Antes de la adición de fármaco, se tomó una sola imagen de la placa de células (ensayo señal) para evaluar la coherencia de la carga de colorante. El protocolo experimental utilizaba 60 imágenes tomadas a intervalos de 1 segundo, seguidas de otras 24 imágenes a intervalos de 5 segundos. Se añadieron los agonistas (por el FLIPR) después de 20 segundos (durante la lectura continua). A partir de cada pocillo, se determinó la fluorescencia máxima a lo largo del periodo de ensayo y se restó de esta cifra la media de las lecturas 1-19, inclusive. El incremento máximo en la fluorescencia se representó gráficamente frente a la concentración de compuesto y la curva se ajustó iterativamente utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros (como describen Bowen y Jerman, *TiPS*, 1995, 16, 413-417) para generar un valor de efecto de la concentración. Los valores de Kb del antagonista se calcularon utilizando la ecuación:

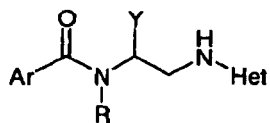
$$Kb = CI_{50}/(1+([3/CE_{50}])$$

en la que CE_{50} es la potencia de orexina A humana determinada en el ensayo (en nM) y CI_{50} se expresa en términos de molaridad.

Los compuestos de los Ejemplos ensayados de acuerdo con este método tienen valores de pKb en el intervalo de <6,6 a 7,4 en el receptor de orexina-2 clonado humano.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R representa un alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido;

Y representa hidrógeno o un alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido;

Het representa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Ar representa fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, naftilo, quinolinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, en donde dicho grupo está sustituido con R³;

R⁵ representa, independientemente, hidrógeno, un grupo alcoxi (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, halo, alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde los sustituyentes para los grupos R, Y, Het, Ar y R³ opcionalmente sustituidos se seleccionan de halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), haloalcoxi (C₁₋₄), acilo (C₁₋₄), arilo, aril-alquilo (C₁₋₄), aril-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-amino-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), cicloalquil (C₃₋₆)-alcoxi (C₁₋₄), alcanofilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-carbonilo, alquil (C₁₋₄)-sulfonilo, alquil (C₁₋₄)-sulfonilo, alquil (C₁₋₄)-sulfonilo-alquilo (C₁₋₄), arilsulfonilo, arilsulfonilo, aril-sulfonilo-alquilo (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-sulfonamido, alquil (C₁₋₄)-amido, alquil (C₁₋₄)-sulfonamido-alquilo (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-amido-alquilo (C₁₋₄), arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo (C₁₋₄), arilcarboxamido-alquilo (C₁₋₄), aroilo, aroilo-alquilo (C₁₋₄), aril-alcanofilo (C₁₋₄), R^aR^bN-, R^aR^bN(CH₂)_n-, R^aR^bN(CH₂)_nO-, R^aOCO(CH₂)_r, R^aCON(R^b)(CH₂)_r, R^aR^bNCO(CH₂)_r y R^aR^bNSO₂(CH₂)_r,

en donde cada uno de R^a y R^b, independientemente, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁₋₄) o en que R^aR^b apropiado forma parte de un anillo azacicloalcano (C₃₋₆) o un anillo (2-oxo)azacicloalcano (C₃₋₆), n representa un número entero de 1 a 4, y r representa cero o un número entero de 1 a 4,

o en donde, cuando el sustituyente es R^aR^bN(CH₂)_n- o R^aR^bN(CH₂)_nO, R^a con al menos un CH₂ de la porción (CH₂)_n del grupo forma un azacicloalcano(C₃₋₆), y R^b representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄) o, con el nitrógeno al que está unido, forma un segundo azacicloalcano(C₃₋₆);

y en donde, en grupos Ar y Het, los sustituyentes situados en posición orto uno respecto de otro, están opcionalmente enlazados para formar un anillo condensado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto no sea

ácido N-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-N-metilftalámico; o

N-metil-n-[2-nafalen-2-ilaminoetil]benzamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Het representa pirimidinilo, benzoxazolilo o quinoxalinilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde Ar representa un tiazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa un fenilo opcionalmente sustituido.

ES 2 312 641 T3

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

[2-(6,7-Difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico;

5 [2-(6,7-Difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

[2-(6,7-Difluoroquinoxalin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 4-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

10 [2-(Benzooxazol-2-ilamino)etil]amida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico;

[2-(Benzooxazol-2-ilamino)-1-metiletil]-(3,4-dimetoxibencil)amida del ácido (R,S)-5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico; y

15 [2-(5-Bromopirimidin-2-ilamino)etil]metilamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 7. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, incluyendo la obesidad observada en pacientes de diabetes de tipo 2 (no dependiente de insulina), trastornos del sueño o apoplejía.

30

35

40

45

50

55

60

65