



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 560**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07825160 .0**

96 Fecha de presentación : **17.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2081939**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54

Título: **Derivados de bencilmidazoles como inhibidores selectivos de bombas de ácido.**

30

Prioridad: **21.09.2006 US 826442 P**
17.04.2007 US 912264 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

73

Titular/es: **RAQUALIA PHARMA Inc.**
2, Aza 5-Gochi Taketoyo-cho,
Chita-gun, Aichi-ken 470 2341, JP

72

Inventor/es: **Koike, Hiroki y**
Morita, Mikio

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 560 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 bencimidazoles como inhibidores selectivos de bombas de ácido

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos. Estos compuestos tienen actividad inhibitoria selectiva de bombas de ácido. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los derivados anteriores para el tratamiento de afecciones patológicas mediados por la actividad moduladora de bombas de ácido; en particular la actividad inhibitoria de bombas de ácido.

10 Está bien establecido que los inhibidores de bombas de protones (PPI) son profármacos que se someten a un reordenamiento químico catalizado por ácidos que les permite inhibir la H^+/K^+ -ATPasa uniéndose covalentemente a sus residuos de Cisteína (Sachs, G. y col., *Digestive Diseases and Sciences*, 1995, 40, 3S-23S; Sachs y col. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35, 277-305.). Sin embargo, a diferencia de los PPI, los antagonistas de bombas de ácido inhiben la secreción de ácido mediante la inhibición reversible competitiva con potasio de la H^+/K^+ -ATPasa. El SCH28080 es uno de dichos inhibidores reversibles y se ha estudiado extensamente. Otros agentes más recientes (revaprazan, soraprazan, AZD-0865 y CS-526) han entrado a formar parte de pruebas clínicas, confirmando su

15 eficacia en seres humanos (Pope, A.; Parsons, M., *Trends in Pharmacological Sciences*, 1993,14, 323-5; Vakil, N., *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 19, 1041-1049.). En general, se ha encontrado que los antagonistas de bombas de ácido son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades, incluyendo enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo laringofaríngeo, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), dolor visceral, cáncer, acidez estomacal, náuseas, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de vías respiratorias o asma (en lo sucesivo, referidas como "Enfermedades APA"; Kiljander, Toni O, *American Journal of Medicine*, 2003, 115 (Supl. 3A), 65S-71S; Ki-Baik Hahm y col., *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2006, 38, (1), 1-8.).

20 El documento WO04/87701 se refiere a algunos compuestos, tales como derivados tricíclicos de bencimidazol, como antagonistas de bombas de ácido.

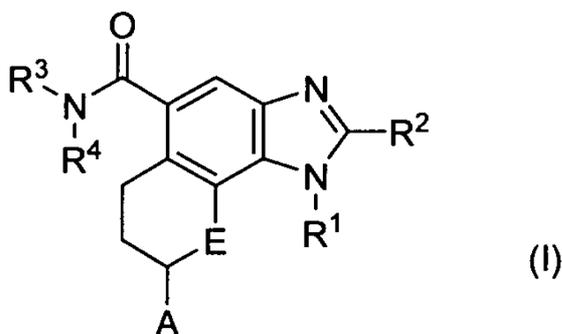
30 Existe la necesidad de proporcionar nuevos antagonistas de bombas de ácido que sean buenos candidatos a fármacos y aborden las necesidades no satisfechas por los PPI para tratar enfermedades. En particular, los compuestos preferentes deben unirse potentemente a la bomba de ácido mientras muestran poca afinidad por otros receptores y muestran actividad funcional como inhibidores de la secreción de ácido en el estómago. Deben absorberse bien desde el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. No deben ser tóxicos. Adicionalmente, el candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formule fácilmente.

Sumario de la invención

35 En la presente invención, se ha descubierto ahora que la nueva clase de compuestos tricíclicos que tienen un grupo alquilo sustituido en la posición 1 muestran actividad inhibitoria de bombas de ácido y buena biodisponibilidad como candidatos a fármacos y, de esta forma, son útiles para el tratamiento de afecciones patológicas mediadas por la actividad inhibitoria de bombas de ácido, tales como las Enfermedades APA.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) siguiente:

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que;

50 R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7

sustituido con hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxi-alquilo C₁-C₆, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con hidroxilo, un grupo heteroarilo y un grupo heteroarilo sustituido con halógeno;

5 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆;

10 R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un átomo de deuterio, uno de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo cicloalquilo C₃-C₇; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆;

15 A representa un grupo arilo o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, -NR⁵SO₂R⁶ y -CONR⁷R⁸;

R⁵, R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₆; y

E representa un átomo de oxígeno o NH.

20 También, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno tal como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto.

También, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno tal como se describe en el presente documento, que además comprende otro agente o agentes farmacológicamente activos.

25 Ejemplos de afecciones mediadas por la actividad moduladora de bombas de ácido incluyen, pero no se limitan a, Enfermedades APA.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno tal como se describe en este documento, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inhibitoria de bombas de ácido.

30 Además, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

Preferentemente, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno tal como se describe en este documento, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas a partir de las Enfermedades APA.

35 Los compuestos de la presente invención pueden mostrar una buena actividad inhibitoria de bombas de ácido, menos toxicidad, buena absorción, buena distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteínas diferentes a la bomba de ácido, menos interacción fármaco-fármaco y buena estabilidad metabólica.

Descripción detallada de la invención

En los compuestos de la presente invención:

40 Cuando R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y los sustituyentes del grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros y A son el grupo alquilo C₁-C₆, este grupo alquilo C₁-C₆ puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene uno a seis átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 1-etilpropilo y hexilo. De éstos, el alquilo C₁-C₂ es más preferente; el metilo es más preferente.

45 Cuando R³ y R⁴ son el grupo cicloalquilo C₃-C₇, éste representa el grupo cicloalquilo que tiene tres a siete átomos de carbono, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De éstos, es preferente el grupo cicloalquilo C₃-C₅; el ciclopropilo es más preferente.

50 Cuando los sustituyentes de R¹, R³ y R⁴ son el grupo alcoxi C₁-C₆, éste representa el átomo de oxígeno sustituido con el dicho grupo alquilo C₁-C₆, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. De éstos, es preferente un alcoxi C₁-C₄; es preferente un alcoxi C₁-C₂; el metoxi es más preferente.

- 5 Cuando R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, este grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros representa un grupo heterocíclico saturado que tiene tres a seis átomos de anillo seleccionados de entre un átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno diferente a dicho átomo de nitrógeno, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, hexahidroazepino, hexahidrodiazepino, morfolino, tiomorfolino y homomorfolino. De éstos, es preferente azetidino, pirrolidino, morfolino y homomorfolino; el morfolino es más preferente.
- 10 Cuando el sustituyente del grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros o A es un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆, éste representa dicho grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo hidroxilo, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietil-3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-1-metilpropilo, 5-hidroxipentilo y 6-hidroxihexilo. De éstos, es preferente hidroxi-alquilo C₁-C₃; el hidroximetilo es más preferente.
- 15 Cuando A y los sustituyentes de R¹ son un grupo arilo, estos pueden ser fenilo, naftilo o antraceno. De éstos, el fenilo es más preferente.
- 20 Cuando los sustituyentes de R³, R⁴ y A son un átomo de halógeno, estos pueden ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De éstos, son preferentes un átomo de flúor y un átomo de cloro.
- 25 Cuando el sustituyente de R¹ es un grupo arilo sustituido con hidroxilo, este grupo arilo sustituido con hidroxilo representa un grupo arilo que está sustituido con un grupo o grupos hidroxilo y el grupo arilo se menciona anteriormente más arriba. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-dihidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 1-hidroxinaftilo, 2-hidroxinaftilo, 1-hidroxiantraceno. De éstos, es preferente el 3-hidroxifenilo.
- 30 Cuando A, R³, R⁴ o los sustituyentes de R¹ son un grupo heteroarilo, éste representa un anillo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 2-furilo, 2-oxazolilo, 1-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo y 2-pirimidinilo. De éstos, es preferente el grupo heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno; 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 1-pirazolilo son más preferentes para el sustituyente de R¹; 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo son más preferentes para A.
- 35 Cuando el sustituyente de R¹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo, este grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo representa un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con un grupo o grupos hidroxilo y el cicloalquilo C₃-C₇ se ha mencionado anteriormente. Ejemplos de un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, 1-hidroxiciclopropilo, 2-hidroxiciclopropilo, 1-hidroxiciclobutilo, 2-hidroxiciclobutilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo-2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 1-hidroxiciclohexilo, 2-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 2,4-dihidroxiciclohexilo, 3,5-dihidroxiciclohexilo, 1-hidroxicicloheptilo, 2-hidroxicicloheptilo, 3-hidroxicicloheptilo y 4-hidroxicicloheptilo. De éstos, es preferente el cicloalquilo C₃-C₅ sustituido con hidroxilo; el 1-hidroxiciclopropilo es más preferente.
- 40 Cuando el sustituyente de R¹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxi-alquilo C₁-C₆, este grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxi-alquilo C₁-C₆ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₇ que está sustituido con un grupo o grupos hidroxi-alquilo C₁-C₆, y el hidroxi-alquilo C₁-C₆ y el cicloalquilo C₃-C₇ se han mencionado anteriormente. Ejemplos de un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxi-alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, 1-hidroximetilciclopropilo, 1-(2-hidroxietil)-ciclopropilo, 2-hidroximetilciclopropilo, 1-hidroximetilciclobutilo, 2-hidroximetilciclobutilo, 2,3-bis(hidroximetil)ciclobutilo, 1-hidroximetilciclopentilo, 2-hidroximetilciclopentilo, 3-hidroximetilciclopentilo, 1-hidroximetilciclohexilo, 2-hidroximetilciclohexilo, 3-hidroximetilciclohexilo, 4-hidroximetilciclohexilo, 1-hidroximetilcicloheptilo, 2-hidroximetilcicloheptilo, 3-hidroximetilcicloheptilo y 4-hidroximetilcicloheptilo. De éstos, es preferente el cicloalquilo C₃-C₅ sustituido con hidroxi-alquilo C₁-C₃; 1-hidroximetilciclopropilo y el 1-(2-hidroxietil)-ciclopropilo es más preferente.
- 45 Cuando el sustituyente de R¹ es un grupo heteroarilo sustituido con halógeno, este grupo heteroarilo sustituido con halógeno representa un grupo heteroarilo que está sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y el átomo de halógeno y el heteroarilo se han mencionado anteriormente. Ejemplos de un grupo heteroarilo sustituido con halógeno incluyen, pero no se limitan a, 4-fluoro-2-tienilo, 4-fluoro-2-tiazolilo, 2-fluoro-4-tiazolilo, 4-fluoro-2-furilo, 4-fluoro-2-oxazolilo, 4-fluoro-1-pirazolilo, 4-fluoro-2-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 3-fluoro-4-piridilo, 3,4-difluoro-2-piridilo, 3,5-difluoro-2-piridilo, 5-fluoro-2-pirazilo, 5-fluoro-2-pirimidinilo, 4-cloro-2-tienilo, 4-cloro-2-tiazolilo, 2-cloro-4-tiazolilo, 4-cloro-2-furilo, 4-cloro-2-oxazolilo, 4-cloro-1-pirazolilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 3-cloro-4-piridilo, 3,4-dicloro-2-piridilo, 3,5-dicloro-2-piridilo, 5-cloro-2-pirazilo y 5-cloro-2-pirimidinilo. De éstos, es preferente el 3,5-difluoro-2-piridilo.
- 50 Cuando el sustituyente de A es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, este grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo o grupos alcoxi C₁-C₆ y el alcoxi C₁-C₆ y el alquilo C₁-C₆ se han mencionado anteriormente. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-

metoxihexilo, 1-etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo. De éstos, es preferente el alquilo C₁-C₃ sustituido con alcoxi C₁-C₃; el metoximetilo es más preferente.

5 Cuando los sustituyentes del grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros son un grupo acilo C₁-C₆, éste representa un grupo carbonilo sustituido con un átomo de hidrógeno o el dicho grupo alquilo C₁-C₅, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo y hexanoilo. De éstos, es preferente el acilo C₂-C₆ y el acetilo es más preferente.

El término “**tratar**” y “**tratamiento**”, tal como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o afección a los que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

10 Las clases preferentes de compuestos de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno tal como se describe en el presente documento, en los que:

15 (a) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxil-alquilo C₁-C₆, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con hidroxilo, un grupo heteroarilo y un grupo heteroarilo sustituido con halógeno;

(b) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo;

(c) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo, grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo;

20 (d) R¹ es un grupo alquilo C₂-C₃ que está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₃, un grupo isoxazol, un grupo tiazolilo o un grupo pirazolilo;

(e) R¹ es un grupo alquilo C₂-C₃ que está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo metoxi o un grupo isoxazol;

(f) R² es un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆;

(g) R² es un grupo alquilo C₁-C₆;

25 (h) R² es un grupo alquilo C₁-C₃;

(i) R² es un grupo metilo;

30 (j) R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un átomo de deuterio, uno de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo cicloalquilo C₃-C₇;

(k) R³ y R⁴ son independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ o -CD₃;

(l) R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ que no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo o -CD₃;

35 (m) R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo;

(n) R³ y R⁴ son independientemente un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo;

(o) R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆;

40 (p) R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperazino o morfolino que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆;

45 (q) R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazino o morfolino que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₃;

(r) R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolino;

- (s) A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, -NR⁵SO₂R⁶ y -CONR⁷R⁸;
- 5 (t) A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆;
- (u) A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo hidroximetilo;
- (v) A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno;
- 10 (w) A es un grupo fenilo I que no está sustituido o está sustituido con un átomo de flúor;
- (x) R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- (y) R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- (z) R⁶ es un grupo alquilo C₁-C₄;
- (aa) R⁶ es un grupo metilo
- 15 (bb) R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- (cc) R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- (dd) R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- (ee) R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- (ff) E es un átomo de oxígeno.
- 20 De estas clases de compuestos, cualquier combinación entre (a) a (ff) también es preferente.

Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno tal como se describe en este documento, en los que:

- 25 (A) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo heteroarilo; R² es un grupo alquilo C₁-C₆; R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un deuterio, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, -NR⁵SO₂R⁶ y -CONR⁷R⁸; R⁵, R⁷ y R⁸ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y R⁶ es un grupo alquilo C₁-C₆; y E es un átomo de oxígeno;
- 30 (B) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo; R² es un grupo alquilo C₁-C₆; R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ que no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo o -CD₃; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperazino o morfolino que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, -NR⁵SO₂R⁶ y -CONR⁷R⁸; R⁵, R⁷ y R⁸ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y R⁶ es un grupo alquilo C₁-C₆; y E es un átomo de oxígeno;
- 40 (C) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo; R² es un grupo alquilo C₁-C₆; R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ que no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo o -CD₃; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperazino o morfolino que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un
- 50

grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆;

5 (D) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo; R² es un grupo metilo; R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo; o R³ y R⁴, tomados
10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperazino o morfolino que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆;

15 (E) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo; R² es un grupo metilo; R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazino o morfolino que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un grupo hidroxilo, un grupo oxo y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆;

20 (F) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo; R² es un grupo alquilo C₁-C₆; R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino; A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno; y E es un átomo de oxígeno.

25 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros.

Dentro del ámbito de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido en donde el contraión es óptimamente activo,
30 por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racemato, DL-tartrato o DL-arginina.

Una realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

(-)-8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida

8-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

35 8-(4-fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

N,N-di[²H₃]metil-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

8-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-carboxamida;

(8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-il)(morfolino)metanona

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido (incluyendo disales) del mismo.

Las sales adecuadas de adición de ácido se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato,
45 hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Para una revisión acerca de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando en conjunto soluciones del compuesto de la fórmula (I) y el ácido o base deseada, según convenga. La sal puede precipitar a partir de la solución y recogerse

por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la invención, incluyen hidratos y solvatos, en donde el disolvente de cristalización puede sustituirse de manera isotópica, por ejemplo, D₂O, *d*₆-acetona, *d*₆-DMSO.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una o más formas cristalinas.

10 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros.

Dentro del ámbito de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos.

15 La presente invención incluye todos los compuestos etiquetados de manera isotópica, farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

20 Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tal como ³⁶Cl, flúor, tal como ¹⁸F, yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo, tal como ³²P, y azufre, tal como ³⁵S.

25 Algunos compuestos etiquetados de manera isotópica de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios disponibles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ²H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de las exigencias de dosificación, y por tanto pueden ser preferentes en algunas circunstancias.

30 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores por sustratos.

Los compuestos etiquetados de manera isotópica de la fórmula (I) pueden prepararse generalmente usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas, usando un reactivo apropiado etiquetado de manera isotópica, en lugar del reactivo no etiquetado previamente que se use.

35 Todos los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados posteriormente, o por los procedimientos específicos descritos en la sección de ejemplos y la sección de preparaciones, o por modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca cualquiera o cualesquiera de estos procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula (I), además de cualquier intermediario novedoso que se use en los mismos.

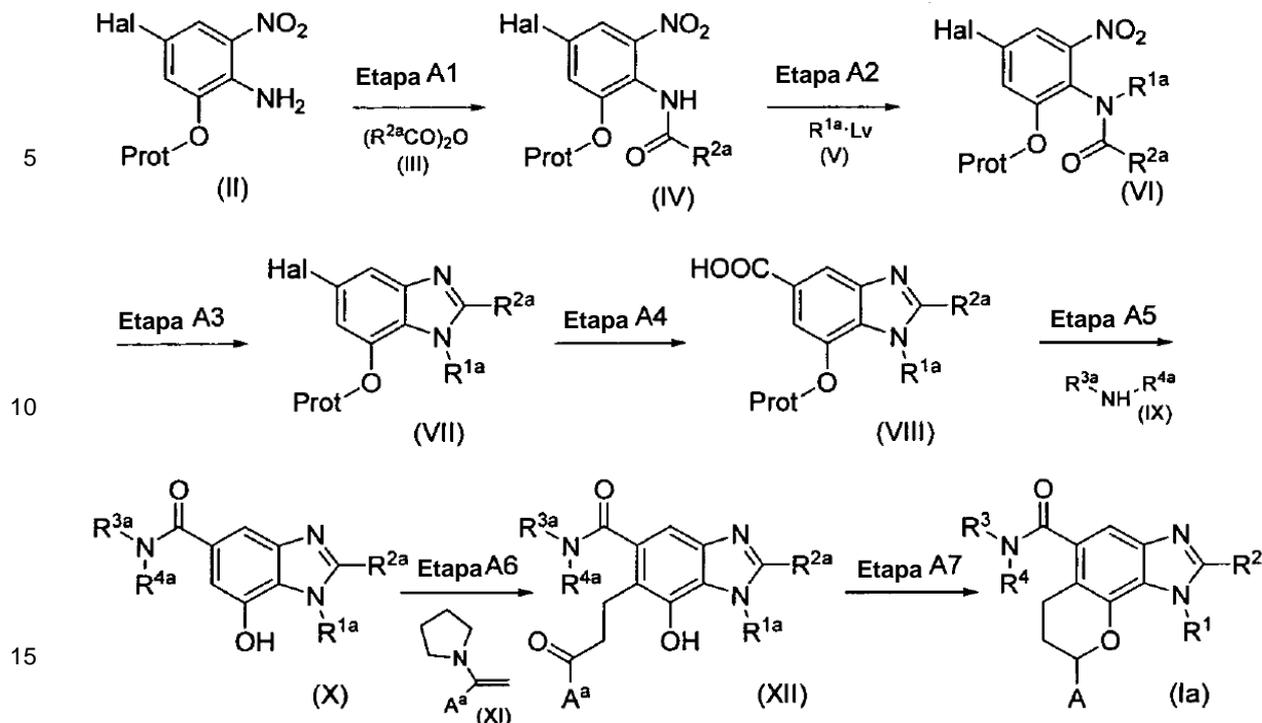
40 **Síntesis General**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medio de una diversidad de procesos bien conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo tal como se muestra en el siguiente Procedimiento A y B.

45 A menos que se indique lo contrario, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A y E en los siguientes procedimientos son tal como se han definido anteriormente. Todos los materiales de partida en las síntesis generales siguientes pueden encontrarse comercialmente u obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tal como el documento WO 2004054984, cuyas descripciones se incorporan al presente documento por referencia.

Procedimiento A

50 Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) en la que E es un átomo de oxígeno.

Esquema de Reacción A

En el Esquema de Reacción A, R¹, R², R³, R⁴ y A son cada uno tal como se han definido anteriormente; Hal es un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo; Lv es un grupo saliente; R^{1a} es R¹ tal como se ha definido anteriormente o R¹ en el que un grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} es R² tal como se ha definido anteriormente o R² en el que un grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilos; R^{3a} es R³ tal como se ha definido anteriormente o R³ en el que un grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R^{4a} es R⁴ tal como se ha definido anteriormente o R⁴ en el que un grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; A^a es A tal como se ha definido anteriormente o A en el que un grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo, Prot es un grupo protector de hidroxilo; y lo mismo deberá aplicarse en lo sucesivo. El término "grupo saliente", tal como se usa en este documento, significa un grupo capaz de ser sustituido por grupos nucleofílicos, tal como un grupo hidroxilo o aminas y los ejemplos de tales grupos salientes incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo halogenado y un grupo fenilsulfonilo. De éstos, es preferente un átomo de bromo, un átomo de cloro, un grupo metilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo y un grupo 4-metilfenilsulfonilo.

La expresión "grupos protectores de hidroxilo", tal como se usa en este documento, significa un grupo protector capaz de escindirse por diversos medios para producir un grupo hidroxilo, tal como por hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis, y tales grupos protectores de hidroxilo se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y *col.* (John Wiley & Sons, 1999). Tales como, por ejemplo, los grupos alcóxicarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, trialquilsililo C₁-C₆ o trialquilarilsililo C₁-C₆, y los grupos alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo y *terc*-butildimetilsililo.

(Etapa A1)

En esta etapa, el compuesto (IV) se prepara mediante formación de amidas del grupo amino del compuesto de la fórmula (II), que se encuentra comercialmente disponible o puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2004054984, con anhídrido ácido (III).

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; De estos disolventes, es preferente el ácido acético.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la

naturaleza de los ácidos que se usen, y cualquier ácido que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales ácidos incluyen: ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico; ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico. De éstos, es preferente el ácido sulfúrico.

- 5 La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de las bases que se usen, y cualquier base que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen: aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilalanina, *N,N*-dietilalanina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]no-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). De éstas, es preferente la reacción en ausencia de base.

- 15 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

20 (Etapa A2)

En esta etapa, el compuesto de la fórmula (VI) se prepara mediante la sustitución nucleofílica del compuesto de la fórmula (IV) con el compuesto de la fórmula (V).

- 25 La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use; siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, es preferente la *N,N*-dimetilformamida.

- 30 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de las bases que se usen, y cualquier base que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen: hidruros de metales de álcali, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y amidas de metales de álcali, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. De éstos, es preferente el hidruro de sodio.

- 35 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 80 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción, la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo; siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

(Etapa A3)

- 45 En esta etapa, el compuesto de la fórmula (VII) se prepara mediante reducción y ciclación del compuesto de la fórmula (VI).

- 50 La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; De estos disolventes, es preferente el ácido acético.

- 55 La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los agentes reductores que se usen, y cualquier agente reductor que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales agentes reductores incluyen: una

combinación de metales, tales como zinc y hierro, y ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido acético y complejo ácido acético-cloruro de amonio; una combinación de un suministrador de hidrógeno, tal como gas hidrógeno y formiato de amonio, y un catalizador, tal como paladio-carbono, platino y níquel Raney; De éstos, es preferente la combinación de hierro y ácido acético o una combinación de gas hidrógeno y paladio carbono.

5 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los ácidos que se usen, y cualquier ácido que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales ácidos incluyen: ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético; ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico. De éstos, es preferente el ácido acético.

10 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 120 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas será, en general, suficiente.

(Etapa A4)

20 En esta etapa, el compuesto de la fórmula (VIII) se prepara mediante sustitución del átomo de halógeno del compuesto de la fórmula (VII) por cianuro de metal (A4a) seguida por hidrólisis (A4b).

(A4a) Sustitución del átomo de halógeno

25 La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos, tales como hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidin-2-ona y triamida hexametilfosfórica; De estos disolventes, es preferente la *N,N*-dimetilformamida.

30 La reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de cianuro de metal. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del reactivo de cianuro de metal que se use, y cualquier reactivo de cianuro de metal que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales reactivos de cianuro de metal incluyen: cianuro de zinc (II), cianuro de cobre (I), cianuro de potasio y cianuro de sodio; De éstos, es preferente el cianuro de zinc (II).

35 La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de un catalizador de paladio. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del catalizador de paladio que se use, y cualquier catalizador de paladio que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales catalizadores de paladio incluyen: un metal paladio, cloruro de paladio, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladiocloroformo, cloruro de alilpaladio, dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, dicloruro bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio, o un catalizador producido en solución al agregar un ligando en la solución de reacción de estos. El ligando agregado en la solución de reacción puede ser un ligando fosfórico tal como trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftol, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, tri-*o*-tolilfosfina, 2-difenilfosfino-2'-metoxi-1,1'-binaftilo o 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. De éstos, es preferente el tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

45 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y del disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

55 En esta reacción, pueden usarse microondas para acelerar la reacción. En caso de emplear microondas en un tubo sellado, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 180 °C, y el tiempo de reacción de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas será, generalmente, suficiente.

(A4b) Hidrólisis

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol y etilenglicol; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; agua; o disolventes mixtos de los mismos. De estos disolventes, es preferente el metanol, etanol, tetrahidrofurano o etilenglicol.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de las bases que se usen, y cualquier base que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. De éstos, es preferente hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los ácidos que se usen, y cualquier ácido que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales ácidos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como ácido acético o ácido propiónico; ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico. De éstos, es preferente el ácido clorhídrico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

En esta reacción, pueden usarse microondas para acelerar la reacción. En caso de emplear microondas en un tubo sellado, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 180 °C, y el tiempo de reacción de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas será, generalmente, suficiente.

(Etapa A5)

En esta etapa, el compuesto (X) se prepara por amidación del compuesto de la fórmula (VIII) con el compuesto de la fórmula (IX), que se encuentra comercialmente disponible o se describe en J. Org. Chem., 5935 (1990) y Canadian Journal of Chemistry, 2028 (1993).

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; o disolventes mixtos de los mismos. De éstos, es preferente la *N,N*-dimetilformamida.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de las bases que se usen, y cualquier base que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen: aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, DBN, DABCO, y DBU. De éstos, es preferente la trietilamina o la diisopropilamina.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente condensador. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los agentes condensadores que se usen, y cualquier agente condensador que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales agentes condensadores incluyen: sales de 2-halo-1-alkilpiridinio inferior, tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP); diarilfosforilazidas, tales como difenilfosforilazida (DPPA); cloroformatos, tales como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo; fosforocianidatos, tal como fosforocianidato de dietilo (DEPC); derivados de imidazol, tales como *N,N*-carbonildiimidazol (CDI); derivados de carbodiimida, tales como *N,N*-dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI); sales de iminio, tales como hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) y hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (TFFH); y sales de fosfonio, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrop). De éstos, es preferente EDCI o HBTU.

Pueden usarse para esta etapa reactivos tales como 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). De éstos, es preferente HOBt.

- 5 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas será, generalmente, suficiente.

Después de esta reacción, Prot¹ puede desprotegerse como sigue.

(Desprotección de Prot)

- 15 La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; ácido carboxílico, tal como ácido acético o ácido fórmico; De estos disolventes, es preferente el metanol.

- 20 La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de gas hidrógeno. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del catalizador de paladio que se use, y cualquier catalizador de paladio que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales catalizadores de paladio incluyen: metal paladio, paladio-carbono, hidróxido de paladio. De éstos, es preferente paladio-carbono o hidróxido de paladio.

- 25 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

- 35 (Etapa A6)

En esta etapa, el compuesto (XII) se prepara mediante la reacción de Mannich del compuesto de la fórmula (X) con sal de Eshenmoser (yoduro de N,N-dimetilmetiliminio) (A6a), seguida por la reacción de acoplamiento con el compuesto de la fórmula (XI)(A6b). El compuesto de la fórmula (XI) se encuentra comercialmente disponible o puede prepararse por los procedimientos descritos en *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 5985-5986.

- 40 (A6a) Reacción de Mannich

- La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, es preferente la N,N-dimetilformamida o el diclorometano.

- 45 La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de una base. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; carbonatos ácidos de metal alcalino, tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio. De éstos, es preferente el carbonato de potasio.

- 55 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es

crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

(A6b) La reacción de acoplamiento con el compuesto de la fórmula (XI)

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, es preferente el tolueno.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

(Etapa A7)

En esta etapa, el compuesto (Ia) se prepara por reducción del compuesto de la fórmula (XII) (A7a), seguida por la reacción de formación de anillos (A7b).

(A7a) Reducción

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; o disolventes mixtos de los mismos. De éstos, es preferente metanol o tetrahidrofurano.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los agentes reductores que se usen, y cualquier agente reductor que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales agentes reductores incluyen: borohidruros de metal, tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio y cianoborohidruro de sodio; compuestos de hidruro, tales como hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilo y aluminio; y reactivos de borano, tales como complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-sulfuro de dimetilo (BMS) y 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN). De éstos, es preferente el borohidruro de sodio.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas será, generalmente, suficiente.

(A7b) Reacción de formación de anillos

La reacción puede efectuarse en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter,

tetrahidrofurano y' dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo. De éstos, es preferente tetrahidrofurano o tolueno.

5 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente condensador. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los agentes condensadores que se usen, y cualquier agente condensador que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales agentes condensadores incluyen: di-alkilésteres inferiores de ácido azodicarboxílico, tales como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (DTAD); azodicarboxamidas, tales como *N,N,N',N'*-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (TMAD); fosforanos, tales como (cianometil)tributilfosforano (CMBP) y (cianometil)trimetilfosforano (CMMP). De éstos, es preferente DIAD o ADDP.

10 Reactivos de fosfina, tales como trifenilfosfina, trimetilfosfina y tributilfosfina, pueden usarse para esta etapa. De éstos, es preferente trifenilfosfina o tributilfosfina.

15 Alternativamente, los ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfónico y ácido fosfórico, y agua pueden usarse como disolvente y reactivo condensador. De éstos, es preferente la solución acuosa de ácido fosfórico.

20 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

Introducción del grupo protector de hidroxilo

25 En el caso en el que R¹, R², R³, R⁴ o A tiene un grupo hidroxilo, si es necesario, la reacción puede conseguirse al proteger el grupo hidroxilo.

La introducción del grupo protector de hidroxilo puede llevarse a cabo en una etapa apropiada antes de la reacción afectada por el grupo hidroxilo.

30 Esta reacción se describe en detalle por T W. Greene y *col.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999), cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia. Lo siguiente ejemplifica una reacción típica que implica el grupo protector *terc*-butildimetilsililo.

Por ejemplo, cuando el grupo protector de hidroxilo es un "*terc*-butildimetilsililo", esta etapa se conduce haciéndolo reaccionar con un grupo haluro protector de hidroxilo deseado en un disolvente inerte en presencia de una base.

35 Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; o disolventes mixtos de los mismos. De éstos, es preferente tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

40 Ejemplos del grupo haluro protector de hidroxilo que puede usarse en la reacción anterior incluyen cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de *terc*-butildimetilsililo, siendo preferente el cloruro de acetilo.

45 Ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, y aminas orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, imidazol, 4-dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, colidina, DBN y DBU. De éstos, es preferente trietilamina, imidazol o piridina. Con el uso de una amina orgánica en forma líquida, también sirve como disolvente cuando se usa en exceso.

50 La reacción de protección puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

Etapa de desprotección

En el caso en el que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} o A^a tiene un grupo hidroxilo protegido, la reacción de desprotección seguirá para producir un grupo hidroxilo. Esta reacción se describe en detalle por T. W. Greene y *col.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, (1999), cuyas descripciones se incorporan al presente documento por referencia. Lo siguiente ejemplifica una reacción típica que implica el grupo protector *tert*-butildimetilsililo.

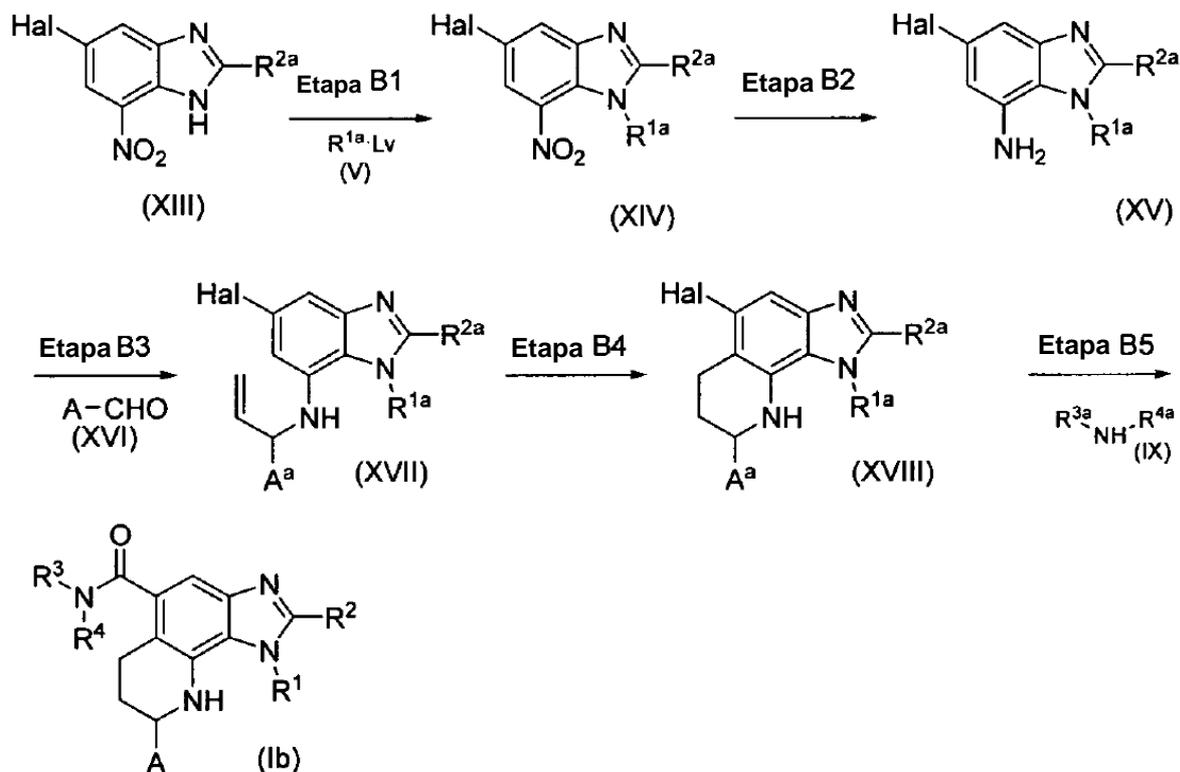
La desprotección de los grupos hidroxilo se lleva a cabo con un ácido, tal como ácido acético, fluoruro de hidrógeno, complejo fluoruro de hidrógeno-piridina o ión fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

La reacción de desprotección se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: alcohol, tal como metanol, etanol o disolventes mixtos de los mismos.

La reacción de desprotección puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

Procedimiento B

Este ilustra la preparación de compuestos de la fórmula (Ia) en donde E es NH.

Esquema de Reacción B

(Etapa B1)

En esta etapa, el compuesto (XIV) se prepara por sustitución nucleofílica del compuesto de la fórmula (XIII), que se

encuentra comercialmente disponible o puede prepararse por los procedimientos descritos en WO2004087701, con el compuesto de la fórmula (V). La reacción puede llevarse a cabo bajo la misma condición como se describe en la Etapa A2 del Procedimiento A.

(Etapa B2)

- 5 En esta etapa, el compuesto (XV) se prepara por reducción del compuesto de la fórmula (XIV). La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones como se describen en la Etapa A3 del Procedimiento A.

(Etapa B3)

En esta etapa, el compuesto (XVII) se prepara por formación de iminas del compuesto de la fórmula (XV) con el compuesto de la fórmula (XVI) (B3a) seguida por la reacción con bromuro de vinilmagnesio (B3b).

10 (B3a) Formación de iminas

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; o disolventes mixtos de los mismos. De éstos, es preferente el tolueno.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los ácidos que se usen, y cualquier ácido que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales ácidos incluyen: ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico; ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético. De éstos, es preferente ácido toluenosulfónico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

(B3b) Reacción con bromuro de vinilmagnesio

La reacción puede efectuarse en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y éter de petróleo; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno. De éstos, es preferente el tetrahidrofurano.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

(Etapa B4)

En esta etapa, el compuesto (XVIII) se prepara por reordenamiento amino-Claisen del compuesto de la fórmula (XVII) por calor (B4a), seguido por la ciclación (B4b).

(B4a) Reordenamiento amino-Claisen

50 La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza del disolvente que se use, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y pueda disolver reactivos, al menos en cierta medida. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales

como benceno, tolueno y xileno; o disolventes mixtos de los mismos. De éstos, es preferente el tolueno.

5 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay restricción particular acerca de la naturaleza de los ácidos que se usen, y cualquier ácido que se use comúnmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Ejemplos de tales ácidos incluyen: ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico; ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico; ácido de Lewis, tales como trifluoruro de boro-eterato de dietilo o cloruro de zinc. De éstos, es preferente ácido toluenosulfónico.

10 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 48 horas será, generalmente, suficiente.

15 (B4b) Ciclación

La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfónico y ácido fosfórico, y agua. Ambos pueden usarse como disolvente y reactivo condensador. De éstos, es preferente solución acuosa de ácido fosfórico.

20 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en especial la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente que se use. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferentes delineadas anteriormente, un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas será, generalmente, suficiente.

(Etapa B5)

30 En esta etapa, el compuesto de la fórmula (Ib) se prepara mediante la conversión del átomo de halógeno en un grupo carboxilo dentro del compuesto de la fórmula (XVIII) seguida por la amidación con el compuesto de la fórmula (IX). La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que se describen en la Etapa A4 y A5 del Procedimiento A.

35 La preparación/aislamiento de enantiómeros individuales puede prepararse por técnicas convencionales, tales como síntesis quiral a partir de un precursor adecuado, puro en forma óptica, o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y cromatografía de fluido supercrítico (SFC).

Alternativamente, un procedimiento de resolución óptica de un racemato (o un precursor racémico) puede seleccionarse apropiadamente a partir de procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización preferencial, o resolución de sales diastereoméricas entre una porción básica del compuesto de la fórmula (I) y un ácido adecuado ópticamente activo, tal como ácido tartárico.

40 Los compuestos de la fórmula (I) y los intermediarios en los procedimientos de preparación mencionados anteriormente pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como destilación, recristalización o purificación cromatográfica.

45 Los compuestos de la invención pretendidos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. El secado por microondas o radio frecuencia puede usarse para este propósito.

50 Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención, o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una composición o formulación farmacéutica en asociación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" o "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente al o los compuestos de la invención. La elección de vehículo o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente aparentes para los expertos en la técnica. Tales

composiciones y los procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19a Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Administración oral

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede usarse administración bucal o sublingual, por lo que el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para su administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas con relleno líquido), pastillas masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

15 Las formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden usarse como rellenos en cápsulas suaves o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución, de rápida desintegración, tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents. 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

20 Para formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de la forma de dosificación.

30 Generalmente se usan aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por aspersion, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

35 Los comprimidos también pueden comprender, opcionalmente, tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso del comprimido.

40 Los comprimidos también contienen, generalmente, lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, edulcorantes, conservantes y agentes de enmascaramiento de sabores.

45 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

50 Pueden comprimirse preparados de comprimidos directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Preparados o porciones de preparados de comprimidos pueden granularse alternativamente en húmedo, en seco o por fusión, congelarse por fusión o extrudirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; puede incluso encapsularse.

55 La formulación de comprimidos se discute en "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para su administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, en pulsos, controlada, orientada y programada.

- 5 Las formulaciones adecuadas de liberación modificada para los propósitos de la invención se describen en el documento de patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Detalles de otras tecnologías adecuadas de liberación, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encontrarán en Verma y col, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO00/35298.

Administración parenteral

- 10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas de administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneana, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.
- 15 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferentemente a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9), pero, para algunas aplicaciones, estas pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirogenos.
- 20 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse por el uso de técnicas apropiadas de formulación, tal como la incorporación de agentes para aumentar la solubilidad.

- 25 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, en pulsos, controlada, orientada y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares recubiertas con fármacos y microesferas de PGLA.
- 30

Administración tópica

- 35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse de manera tópica a la piel o mucosa, es decir, en forma dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos secantes, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse promotores de la penetración; véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, **88** (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

- 40 Otros medios de administración tópica incluyen distribución por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, en pulsos, controlada, orientada y programada.

Administración inhalada/intranasal

- 45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como mezcla, por ejemplo, en un preparado seco con lactosa, o como una partícula componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una vaporización fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.
- 50

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del o de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo

adecuado para la liberación en dispersión, solubilizada o extendida del activo, un impulsor, o impulsores, como disolvente y un tensioactivo opcional, tales como trioleato de sorbitan, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

5 Antes del uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para su administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse por cualquier procedimiento apropiado de fracturación, tales como trituración a chorro en espiral, trituración a chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización de alta presión o secado por pulverización.

10 Las cápsulas (elaboradas, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse para que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base adecuada en polvo tales como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tales como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferentemente el último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

15 Una formulación en solución, adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una vaporización fina, puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

20 Aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden agregarse a aquellas formulaciones de la invención que se desean para administración inhalada/intranasal. Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, en pulsos, controlada, orientada y programada.

25 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que distribuye una cantidad medida. Las unidades, de acuerdo con la invención, típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "exhalación" que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 µg del compuesto de la fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 20 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Administración rectal/intravaginal

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero diversas alternativas pueden usarse según convenga.

35 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, en pulsos, controlada, orientada y programada.

Otras tecnologías

40 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tal como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma, o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, índice de disolución, enmascaramiento de sabores, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración antes mencionados.

45 Se encuentra, generalmente, que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayor parte de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y no inclusión. Como alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las que se usan más comúnmente para estos propósitos son alfa, beta y gamma ciclodextrinas, ejemplos de lo cual pueden encontrarse en los documentos WO91/11172, WO94/02518 y WO98/55148.

Equipo combinado

50 Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un equipo adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

De esta manera, el equipo de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida o paquete dividido de papel aluminio. Un ejemplo de tal equipo es la ampolla familiar que se usa para el empaquetado de comprimidos, cápsulas y similares.

- 5 El equipo de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteralmente, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para la valoración de las composiciones separadas una frente a otra. Para ayudar con el cumplimiento, el equipo típicamente comprende instrucciones para su administración y pueden proporcionarse con un denominado recordatorio.

10 **Dosificación**

Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención típicamente está en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración, preferente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 400 mg y más preferente en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 300 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, mientras una dosis intravenosa puede requerir sólo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. El médico será capaz fácilmente de determinar las dosis para sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

20 **Combinaciones**

Como se ha expuesto anteriormente, un compuesto de la invención exhibe actividad inhibitoria de bombas de ácido. Un antagonista de bombas de ácido de la presente invención puede combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Por ejemplo, un antagonista de bombas de ácido, particularmente un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencialmente o por separado, en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre:

30 (i) antagonistas del receptor H₂ de histamina, por ejemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;

(ii) inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(iii) mezclas orales de antácidos, por ejemplo, Maalox[®], Aludrox[®] y Gaviscon[®];

35 (iv) agentes protectores de mucosas, por ejemplo, polaprezinc, ecabet sódico, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina-cobre y plaunotol;

(v) agentes anti-gástricos, por ejemplo, Vacuna anti-gastrina, itriglumida y Z-360;

(vi) antagonistas de 5-HT₃, por ejemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron e indisetron;

(vii) agonistas de 5-HT₄, por ejemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxriptano;

40 (viii) laxantes, por ejemplo, Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®], Regulan[®], Celevac[®] y Normacol[®];

(ix) agonistas de GABA_B, por ejemplo, baclofen y AZD-3355;

(x) antagonistas de GABA_B, por ejemplo, GAS-360 y SGS-742;

45 (xi) bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamilo, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamilo, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridilo, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudilo;

(xii) antagonistas de dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpiride;

50 (xiii) antagonistas de Taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-

(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

- 5 (xiv) agentes contra la infección por *Helicobacter pylori*, por ejemplo, claritromicina, roxitromicina, rokitamicina, fluritromicina, telitromicina, amoxicilina, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, piperacilina, lenampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto y subsalicilato de bismuto;
- (xv) inhibidores de óxido nítrico sintasa, por ejemplo, GW-274150, tilarginina, P54, guanidietildisulfuro y nitroflurbiprofeno;
- (xvi) antagonistas del receptor vanilloide 1, por ejemplo, AMG-517 y GW-705498;
- 10 (xvii) antagonistas de receptores muscarínicos, por ejemplo, tropio, solifenacina, tolterodina, tiotropio, cimetropio, oxitropio, ipratropio, tiquizio, dalifenacina e imidafenacina;
- (xviii) antagonistas de calmodulina, por ejemplo, escualamina y DY-9760;
- (xix) agonistas de canales de potasio, por ejemplo, pinacido, tilisolol, nicorandilo, NS-8 y retigabina;
- (xx) agonistas beta-1, por ejemplo, dobutamina, denopamina, xamoterol, denopamina, docarpamina y xamoterol;
- 15 (xxi) agonistas beta-2, por ejemplo, salbutamol; terbutalina, arformoterol, meluadrina, mabuterol, ritodrina, fenoterol, clenbuterol, formoterol, procatamol, tulobuterol, pirbuterol, bambuterol, tulobuterol, dopexamina y levosalbutamol;
- (xxii) beta agonistas, por ejemplo, isoproterenol y terbutalina;
- (xxiii) agonistas alfa 2, por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;
- 20 (xxiv) antagonistas de endotelina A, por ejemplo, bonsetan, atrasentan, ambrisentan, clazosentan, sitaxsentan, fandosentan y darusentan;
- (xxv) agonistas de opioides μ , por ejemplo, morfina, fentanilo y loperamida;
- (xxvi) antagonistas de opioides μ , por ejemplo, naloxona, buprenorfina y alvimopan;
- (xxvii) agonistas de motilina, por ejemplo, eritromicina, mitemcinal, SLV-305 y atilmotina;
- (xxviii) agonistas de grelina, por ejemplo, capromorelina y TZP-101;
- 25 (xxix) estimulantes de la liberación de AchE, por ejemplo, Z-338 y KW-5092;
- (xxx) antagonistas de CCK-B, por ejemplo, itriglumida, YF-476 y S-0509;
- (xxxi) antagonistas de glucagón, por ejemplo, NN-2501 y A-770077;
- (xxxii) piperacilina, lenampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto y subsalicilato de bismuto;
- (xxxiii) antagonistas del Péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), por ejemplo, PNU-126814;
- 30 (xxxiv) antagonistas del canal 3 de potasio activado por calcio (SK-3) de pequeña conductancia, por ejemplo, apamina, decualinio, atracurio, pancuronio y tubocurarina.
- (xxxv) antagonistas de mGluR5, por ejemplo, ADX-10059 y AFQ-056;
- (xxxvi) agonistas de 5-HT₃, por ejemplo, pumosetrag (DDP733);
- (xxxvii) agonistas de mGluR8, por ejemplo, (S)-3,4-DCPG y mGluR8-A.

35 **Procedimiento para valorar actividades biológicas:**

La actividad inhibitoria de bombas de ácido y otras actividades biológicas de los compuestos de esta invención se determinaron por los siguientes procedimientos. Los símbolos tienen su significado usual: ml (mililitro o mililitros), μ l (microlitro o microlitros), kg (kilogramo o kilogramos), g (gramo o gramos), mg (miligramo o miligramos), μ g (microgramo o microgramos), pmol (picomolar o picomolares), mmol (milimolar o milimolares), M (masa molar (m^3/mol)), mM (masa milimolar), μ M (masa micromolar), cuant. (rendimiento cuantitativo), nm (nanómetro o nanómetros), min (minuto o minutos), N^o de cat. (número de catálogo), mV (milivoltio o milivoltios), ms (milisegundo o milisegundos), i.p. (intraperitoneal).

40

Preparación de vesículas gástricas a partir de estómagos porcinos frescos

Las vesículas gástricas porcinas para Ensayos de inhibición de H⁺/K⁺-ATPasa gástrica porcina se prepararon a partir de membrana mucosa en estómagos de porcino frescos por homogenización con un homogenizador de politetrafluoroetileno (Teflon[®]) de ajuste hermético en sacarosa 0,25 M a 4 °C. El gránulo sin purificar se eliminó por centrifugación a 20.000 g durante 30 min. Luego, el sobrenadante se centrifugó a 100.000 g durante 30 min. El gránulo resultante se resuspendió en sacarosa 0,25 M, y luego se sometió a centrifugación por gradientes de densidad a 132.000 g durante 90 min. Las vesículas gástricas se recogieron de la interfase en la capa de sacarosa 0,25 M que contenía de Ficoll™ PM400 (Amersham Biosciences) al 7 %. Este procedimiento se realizó en un ambiente frío.

Inhibición de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica porcina por salida de iones

10 La inhibición de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica porcina por salida de iones se midió de acuerdo con el procedimiento modificado descrito en *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37, 2231-2236.

Las vesículas aisladas se liofilizaron y luego se conservaron en congelación hasta su uso. Para el ensayo enzimático, se reconstituyeron vesículas liofilizadas con MgSO₄ 3 mM que contenía Bis-tris 40 mM (pH 6,4 a 37 °C).

15 La reacción enzimática se realizó incubando KCl 5 mM, Na₂ATP 3 mM, MgSO₄ 3 mM y 1,0 µg de vesículas reconstituidas durante 30 minutos a 37 °C en 60 µl finales de mezcla de reacción (Bis-tris 40 mM, pH 6,4) con o sin el compuesto de ensayo. La reacción enzimática se detuvo al agregar de dodecil sulfato de sodio (SDS) al 10 %. El fosfato inorgánico liberado del ATP se detectó por incubación con mezcla de 1 parte de tetrahidrato de molibdato de amonio 35 mM en hidrato de acetato de zinc 15 mM y 4 partes de de ácido ascórbico al 10 % (pH 5,0), dando como resultado fosfomolibdato, que tiene densidad óptica a 750 nm. Todos los compuestos ejemplares mostraron una actividad inhibitoria potente.

20 Los resultados de los valores de CI₅₀ de la actividad inhibitoria para los compuestos de los siguientes ejemplos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo N°	CI₅₀ (µM)	Ejemplo N°	CI₅₀ (µM)	Ejemplo N°	CI₅₀ (µM)
1	0,098	2	0,52	3	0,068
4	0,19	5	0,088	6	0,23
7	0,038	8	0,34	9	0,35
10	0,10	11	0,21	12	0,090
13	0,34	14	0,27	15	0,20
16	0,074	17	1,0		
Todos los compuestos analizados mostraron actividad antagonista de bombas de ácido.					

Inhibición a prueba de iones de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica porcina

La inhibición a prueba de iones de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica porcina se midió de acuerdo con el procedimiento modificado descrito en *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37, 2231-2236.

35 Las vesículas aisladas se conservaron en congelación hasta su uso. Para el ensayo enzimático, las vesículas se diluyeron con MgSO₄ 3 mM que contenía Tris 5 mM (pH 7,4 a 37°C).

40 La reacción enzimática se realizó incubando KCl 150 mM, Na₂ATP 3 mM, MgSO₄ 3 mM, valinomicina 15 µM y 3,0 µg de vesículas durante 30 minutos a 37 °C en 60 µl finales de mezcla de reacción (5 mM Tris, pH 7,4) con o sin el compuesto de ensayo. La reacción enzimática se detuvo al agregar SDS al 10 % . El fosfato inorgánico liberado del ATP se detectó al incubar con una mezcla de 1 parte de tetrahidrato de molibdato de amonio 35 mM en hidrato de acetato de zinc 15 mM y 4 partes de de ácido ascórbico al 10 % (pH 5,0), dando como resultado fosfomolibdato, que tiene densidad óptica a 750 nm.

Inhibición de la Na⁺/K⁺-ATPasa en riñón canino

45 La Na⁺/K⁺-ATPasa pulverizada de riñón canino (Sigma) se reconstituyó con MgSO₄ 3 mM que contenía Tris 40 mM (pH 7,4 a 37 °C). La reacción enzimática se realizó incubando NaCl 100 mM, KCl 2 mM, Na₂ATP 3 mM, MgSO₄ 3 mM y 12 µg de enzima durante 30 minutos a 37 °C en 60 µl finales de mezcla de reacción (Tris 40 mM, pH 7,4) con o sin el compuesto de ensayo. La reacción enzimática se detuvo al agregar SDS al 10 %. El fosfato inorgánico liberado del ATP se detectó al incubar con una mezcla de 1 parte de tetrahidrato de molibdato de amonio 35 mM en hidrato de acetato de zinc 15 mM y 4 partes de ácido ascórbico al 10 % (pH 5,0), dando como fosfomolibdato, que tiene densidad óptica a 750 nm.

Inhibición de la secreción de ácido en la rata perfundida en lumen gástrico

La secreción de ácido en la rata perfundida en lumen gástrico se midió de acuerdo con Watanabe y col. [Watanabe K y col., *J. Physiol.* (París) 2000; 94: 111-116].

5 Ratas macho Sprague-Dawley, 8 semanas de edad, privadas de alimento durante 18 horas antes del experimento con acceso libre a agua, se anestesiaron con uretano (1,4 g/kg, i.p.) y se traqueotomizaron. Después de una incisión abdominal media, se insertó una cánula doble de polietileno en el estómago anterior y el estómago se perfundió con solución salina (37 °C, pH 5,0) a una tasa de 1 ml/min. La producción total de ácido en el líquido de perfusión se determinó en un intervalo de 5 minutos por titulación con NaOH 0,02 M a pH 5,0. Después de la determinación de la secreción basal de ácido durante 30 min, la secreción de ácido se estimuló por una infusión intravenosa continua de pentagastrina (16 µg/kg/h). Los compuestos de ensayo se administraron por una inyección rápida intravenosa o administración intraduodenal después de que la secreción estimulada de ácido alcanzó una fase de meseta. La secreción de ácido se monitoreó después de la administración.

La actividad se evaluó ya sea como inhibición de la secreción total de ácido de 0 horas a 1,5 o 3,5 horas después de la administración o la inhibición máxima después de la administración.

15 Inhibición de secreción de ácido gástrico en bolsa de Heidenhain de perro

Se usaron perros Beagle machos que pesaban 7 - 15 kg con bolsa de Heidenhain [Heidenhain R: *Arch Ges Physiol.* 1879; 19: 148-167]. Los animales se dejaron recuperar de la cirugía durante al menos tres semanas antes de los experimentos. Los animales se mantuvieron a un ritmo de 12 horas de luz-oscuridad, se alojaron individualmente. Recibieron alimento estándar una vez al día a las 11:00 a.m. y agua del grifo *ad libitum*, y se sometieron a ayuno durante la noche antes del experimento, con acceso libre a agua. Se recogieron muestras de jugo gástrico a lo largo del experimento por drenaje por gravedad cada 15 min. La acidez en el jugo gástrico se midió por valoración hasta el punto final de pH 7,0. La secreción de ácido se estimuló por una infusión intravenosa continua de histamina (80 µg/kg/h). La administración rápida oral o intravenosa de los compuestos de ensayo se hizo 90 minutos después del comienzo de la infusión de histamina. La secreción de ácido se monitoreó después de la administración. La actividad se evaluó por la inhibición máxima respecto al valor control correspondiente.

Unión a dofetilida humana

Células HEK293S transfectadas con el gen relacionado con éter a-go-go humano (HERG) se prepararon y se hicieron crecer en forma interna. Una pasta celular de células HEK-293 que expresan el producto HERG puede suspenderse en 10 veces el volumen de tampón de Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25 °C con HCl 2 M que contiene MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM. Las células se homogenizaron usando un homogenizador Poltron (a la máxima potencia durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000 g durante 20 minutos a 4 °C. El gránulo se resuspendió, homogeneizó y centrifugó una vez más de la misma forma. El sobrenadante resultante se desechó y el gránulo final se resuspendió (10 veces el volumen de tampón de Tris 50 mM) y se homogenizó a la máxima potencia durante 20 segundos. El producto homogenizado de membrana se distribuyó en partes alícuotas y se almacenó a -80 °C hasta su uso. Una parte alícuota se usó para determinación de concentración de proteínas usando un Protein Assay Rapid Kit (wako) y lector de placas Spectra max (Wallac). Toda la manipulación, solución de reserva y equipo se conservaron en hielo en todo momento. Para los ensayos de saturación, los experimentos se condujeron en un volumen total de 200 µl. La saturación se determinó al incubar 36 µl de [³H]-dofetilida, y 160 µl de productos homogenizados de membrana (20-30 µg de proteína por pozo) durante 60 minutos a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida 10 µM en concentraciones finales (4 µl) para unión total o inespecífica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron por filtración rápida al vacío sobre papeles filtro de fibra de vidrio impregnados con PEI usando un recolector de células Skatron, seguida por dos lavados con tampón de Tris 50 mM (pH 7,4 a 25 °C). La radioactividad asociada a receptores se cuantificó por conteo de escintilación líquido usando un contador Packard LS.

45 Para el ensayo de competencia, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones en 4 puntos en formato semilogarítmico. Todas las diluciones se realizaron en DMSO primero y luego se transfirieron a tampón de Tris 50 mM (pH 7,4 a 25 °C) que contenía MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM, de modo que la concentración final de DMSO llegara a ser igual a 1 %. Los compuestos se distribuyeron por triplicado en placas de ensayo (4 µl). Los pozos de unión total y unión inespecífica se constituyeron en 6 pozos como vehículo y dofetilida 10 µM en concentración final, respectivamente. El radioligando se preparó en concentración final 5,6x y esta solución se agregó a cada pozo (36 µl). El ensayo se inició por adición de cuentas de YSi poli-L-lisina SPA (50 µl, 1 mg/pozo) y membranas (110 µl, 20 µg/pozo). La incubación se continuó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente para que las cuentas sedimentaran. La radioactividad asociada a receptores se cuantificó por conteo en un contador de placas Wallac MicroBeta.

55 Semivida en microsomas de hígado humano (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 µM) se incubaron con MgCl₂ 1 mM, NADP⁺ 1 mM, ácido isocítrico 5 mM, 1 U/ml de deshidrogenasa isocítrica y 0,8 mg/ml de HLM en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en una

serie de placas de 384 pocillos. En varios puntos temporales, una placa se retiró de la incubadora y la reacción se terminó con dos volúmenes de incubación de acetonitrilo. La concentración del compuesto en el sobrenadante se midió por el sistema LC/MS/MS. El valor intrínseco de depuración se calculó usando las siguientes ecuaciones:

$$5 \quad Cl_{int} \text{ (ul/min/mg de proteína)} = \frac{k \times \text{volumen de incubación}}{\text{Concentración de proteína}}$$

en la que k = - pendiente de $\ln(\text{concentración})$ frente a tiempo (min^{-1})

Ensayo de pinzamiento zonal de membrana de hERG

10 Para determinar el potencial de los compuestos para inhibir el canal hERG, se clonó la contraparte del rectificador retardado rápidamente desactivante de la corriente de potasio (IKr).

15 Se usaron células HEK293 que expresan en forma estable el canal hERG en estudios de electrofisiología de pinzamiento zonal de membrana de célula completa a temperatura ambiental (26,5-28,5 °C). La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK293 puede encontrarse en otra parte (Zhou y col. 1998, Biophysical Journal, 74, páginas 230-241). Las soluciones usadas para experimentación fueron: solución extracelular estándar de la siguiente composición (mM); NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 1,8; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 10; pH 7,4 ± 0,05 con NaOH/HCl; y solución intracelular estándar de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgCl₂, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; MgATP, 5; pH 7,2 ± 0,05 con KOH. El protocolo de voltaje aplicado se diseñó para activar el canal hERG y permitir la medición del bloqueo del fármaco del canal y es como sigue. Primero, el potencial de membrana se graduó de un potencial de mantenimiento de -80 mV a +30 mV durante 1 s. Este se siguió por una rampa de voltaje descendente a una tasa de 0,5 mV/ms de nuevo al potencial de mantenimiento de -80 mV y se midió la corriente fuera del pico, observada durante la rampa de repolarización. Este protocolo se evocó de manera repetida cada 4 segundos (0,25 Hz). Después de establecer un periodo de línea basal estable en presencia de vehículo (0,1 % v/v de DMSO), cuatro concentraciones crecientes de compuesto de ensayo se aplicaron en baño en secuencia hasta que la respuesta alcanzó el estado de equilibrio o durante 10 minutos (lo que ocurriera primero). 10 micromol/l de dofetilida se usaron al final de cada experimento como control positivo interno y para definir el bloqueo máximo.

Biodisponibilidad en ratas

30 Se usaron ratas adultas de la cepa Sprague-Dawley. Uno a dos días antes de los experimentos, todas las ratas se prepararon por inserción de cánula en la vena yugular derecha bajo anestesia. La cánula se exteriorizó en la base del cuello. Muestras de sangre (0,2-0,3 ml) se extrajeron de la vena yugular a intervalos de hasta 24 horas después de las administraciones intravenosa u oral del compuesto de ensayo. Las muestras se congelaron hasta el análisis. La biodisponibilidad se valoró al calcular el cociente entre el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) después de la administración oral o administración intravenosa.

Biodisponibilidad en perros

35 Se usaron perros Beagle adultos. Muestras de sangre (0,2-0,5 ml) se extrajeron de la vena cefálica a intervalos de hasta 24 horas después de las administraciones intravenosa u oral del compuesto de ensayo. Las muestras se congelaron hasta el análisis. La biodisponibilidad se valoró al calcular el cociente entre el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) después de la administración oral o administración intravenosa.

Unión a proteínas plasmáticas

40 La unión a proteínas plasmáticas del compuesto de ensayo (1 μM) se midió por el procedimiento de diálisis en equilibrio usando equipo tipo placa de 96 pocillos. Membranas regeneradas de celulosa, Spectra-Por[®], (separación de peso molecular de 12,000-14,000, 22 mm x 120 mm) se impregnaron durante la noche en agua destilada, luego durante 20 minutos en 30 % de etanol, y finalmente durante 15 minutos en tampón de diálisis (solución salina de fosfatos regulada de Dulbecco, pH 7,4). Se usó plasma congelado de humano, ratas Sprague-Dawley y perros Beagle. El equipo de diálisis se ensambló y se agregaron 150 μl de plasma enriquecido con compuesto a un lado de cada pozo y 150 μl de tampón de diálisis al otro lado de cada pozo. Después de 4 horas de incubación a 37 °C para 150 r.p.m, se muestrearon alícuotas de plasma y tampón. El compuesto en plasma y tampón se extrajo con 300 μl de acetonitrilo que contenía compuestos estándar internos para análisis. La concentración del compuesto se determinó con análisis de CL/EM/EM.

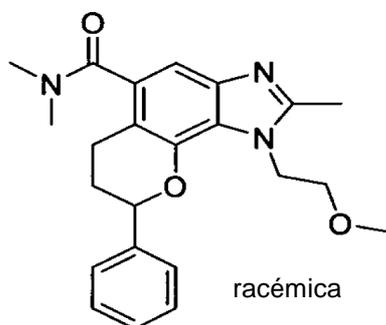
50 La fracción del compuesto sin unir se calculó por la siguiente ecuación:

$$f_u = 1 - \left\{ \frac{[\text{plasma}]_{eq} - [\text{tampón}]_{eq}}{[\text{plasma}]_{eq}} \right\}$$

en donde $[\text{plasma}]_{eq}$ y $[\text{tampón}]_{eq}$ son las concentraciones del compuesto en plasma y tampón, respectivamente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para el propósito de ilustración adicional solamente y no se pretenden para que sean limitaciones a la invención descrita. A menos que se estipule de otra manera en los siguientes ejemplos, las condiciones experimentales generales son como sigue: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o ambiental, es decir, en el intervalo de 18-25 °C; la evaporación de disolvente se llevó a cabo usando un evaporador giratorio bajo presión reducida con una temperatura de baño de hasta 60 °C; las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan como ilustración solamente; los puntos de fusión (pf) dados no se corrigen (el polimorfismo puede resultar en diferentes puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC precubiertas 60 F₂₅₄ en gel de sílice Merck o placas de TLC precubiertas F_{254S} en gel de NH₂ (un gel de sílice recubierto con amina) Merck), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (NMR), espectros de absorción infrarroja (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dan con propósitos ilustrativos solamente. Se llevó a cabo cromatografía a media presión en columna usando Biotage KP-SIL (40-63 μm), Biotage KP-NH (un gel de sílice recubierto con amina) (40-75 μm), amino gel Fuji Silysia (30-50 μm) o gel de sílice 300HG Wako (40-60 μm). Las reacciones en microondas se llevaron a cabo usando Personal Chemistry Emrys™ Optimizer o Biotage Initiator™. La TLC preparativa se llevó a cabo usando placas de TLC precubiertas 60 F₂₅₄ en gel de sílice Merck (0,5 o 1,0 mm de espesor). Todos los datos de masas se obtuvieron en Datos espectrales de masas de baja resolución (ESI) usando ZMD™ o ZQ™ (Waters) y espectrómetro de masas. Los datos de NMR se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (99,8 %) o dimetilsulfóxido (99,9 %) como disolvente a menos que se indique de otra manera, respecto a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, m = multiplete, dd = doblete de doblete, sep = septete, br.s = singlete amplio, br.d = doblete amplio, etc. Los espectros de IR se midieron por un espectrofotómetro infrarrojo de transformación de Fourier (Shimadzu FTIR-8300). Las rotaciones ópticas se midieron usando un P-1020 Digital Polarimeter (JASCO Corporation).

Ejemplo 1**1-(2-Metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida****ETAPA 1: N-[2-(Benciloxi)-4-bromo-6-nitrofenil]acetamida**

A una solución de 2-(benciloxi)-4-bromo-6-nitroanilina (33,0 g, 102 mmol, WO 2004054984) y anhídrido acético (14,5 ml, 153 mmol) en ácido acético (90 ml) se agregó ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) a 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (800 ml) y el precipitado formado se recolectó por filtración y se lavó con diisopropiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (30,9 g, 83 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (br.s, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺.

ETAPA 2: N-[2-(Benciloxi)-4-bromo-6-nitrofenil]-N-(2-metoxietil)acetamida

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,78 g, 44,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregó por goteo una solución de N-[2-(benciloxi)-4-bromo-6-nitrofenil]acetamida (13,5 g, 37,1 mmol, Etapa 1) en N,N-dimetilformamida a 0 °C durante 10 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 20 minutos, se agregó 1-bromo-2-metoxietano (7,21 g, 51,9 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo/tolueno (3:1). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (12,1 g, 77 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 6H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,89 (s, 3H) ppm. (Señales de otros rotámeros también se observaron)

EM (ESI) m/z : 423 (M+H) $^+$.

5 ETAPA 3: 7-(Benciloxi)-5-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol

Una mezcla de *N*-[2-(benciloxi)-4-bromo-6-nitrofenil]-*N*-(2-metoxietil)acetamida (11,7 g, 27,7 mmol, Etapa 2) y polvo de hierro (7,74 g, 139 mmol) en ácido acético (150 ml) se sometió a reflujo con agitación durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (elución en gradientes de 2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde pálido (9,74 g, 93 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,47-7,37 (m, 6H), 6,89 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm.

15 ETAPA 4: 7-(Benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo

Una mezcla de 7-(benciloxi)-5-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol (1,00 g, 2,66 mmol, Etapa 3), cianuro de zinc (376 mg, 3,20 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (154 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas en atmósfera de gas nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada de carbonato de potasio (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter (1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (648 mg, 76 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,67 (br.s, 1H), 7,45-7,38 (m, 5H), 6,96 (br.s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,45 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,61 (s, 3H) ppm.

25 EM (ESI) m/z : 322 (M+H) $^+$.

ETAPA 5: Ácido 7-(Benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Una solución de 7-(benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (549 mg, 1,71 mmol, Etapa 4) e hidróxido de potasio (85 %, 564 mg, 8,54 mmol) en etilenglicol (10 ml) se agitó a 135 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, 2 mol/l de ácido clorhídrico se agregaron hasta obtener un pH de la solución de aproximadamente 3. El precipitado formado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (530 mg, 91 %).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ : 7,77 (br.s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 4,47, (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,52 (s, 3H) ppm. (No se observó COOH)

EM (ESI) m/z : 341 (M+H) $^+$, 339 (M-H) $^-$.

35 ETAPA 6: 7-(Benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

A una suspensión de ácido 7-(benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (10,0 g, 29,4 mmol, Etapa 5) en metanol se agregó por goteo cloruro de tionilo (8,57 ml, 118 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se vertió en solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diisopropiléter (100 ml), y el precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (9,22 g, 85 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,45 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm.

45 EM (ESI) m/z : 355 (M+H) $^+$.

ETAPA 7: 7-Hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 7-(benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (9,21 g, 26,0 mmol, Etapa 6) y 10 % de paladio en carbono (500 mg) en metanol (150 ml) se agitó en atmósfera de gas hidrógeno (405,3 kPa (4 atm)) durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diisopropiléter (150 ml), y el precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (6,35 g, 92 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 10,31 (br.s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,49 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z : 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 264 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

ETAPA 8: 6-[(Dimetilamino)metil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con el 42 % de rendimiento a partir de 7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (3,00 g, Etapa 7) de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 5.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,72 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 6H) ppm. (No se observó OH)

- 10 EM (ESI) m/z : 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 320 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

ETAPA 9: 7-Hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-6-(3-oxo-3-fenilpropil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

- 15 Una mezcla de 6-[(dimetilamino)metil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (2,04 g, 6,35 mmol, Etapa 8) y 1-(1-fenilvinil)pirrolidina (1,43 g, 8,25 mmol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5985-5986.) en tolueno (80 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para proporcionar el compuesto del título como una masa amorfa marrón (2,08 g, 82 %).

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 9,72 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,61 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,73 (m, 4H), 3,41 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 395 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

ETAPA 10: 7-Hidroxi-6-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

- 25 A una solución de 7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-6-(3-oxo-3-fenilpropil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (2,08 g, 5,25 mmol, Etapa 9) en etanol (50 ml) se agregó borohidruro de sodio (298 mg, 7,87 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 4 horas, el disolvente se evaporó y el residuo se vertió en solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título como una masa amorfa marrón (2,08 g, 99 %).

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 8,56 (br, 1H), 7,88 (br.s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 4,66 (dd, $J = 3,3$ y 11,2 Hz, 1H), 4,63-4,45 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H) ppm. (No se observó OH)

EM (ESI) m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 397 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

ETAPA 11: 1-(2-Metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxilato de metilo

- 35 Una suspensión de 7-hidroxi-6-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 5,01 mmol, Etapa 10) en 85 % de ácido fosfórico (40 ml) se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (300 ml) y la solución se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol (elución en gradientes a partir de acetato de etilo solamente a 20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (1,47 g, 77 %).

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,96 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 5,14 (dd, $J = 2,0$ y 10,6 Hz, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H) ppm.

- 45 EM (ESI) m/z : 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ETAPA 12: Ácido 1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxílico

- 50 Una mezcla de 1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1,37 g, 3,61 mmol, Etapa 11), solución acuosa de 2 mol/l de hidróxido de sodio (3,60 ml, 7,21 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 2 mol/l de ácido clorhídrico (3,60 ml, 7,21 mmol) y el precipitado formado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como

un sólido blanco (1,28 g, 96 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 12,52 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 5H), 5,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 1H) ppm.

EM (ESI) m/z : 367 (M+H) $^+$, 365 (M-H) $^-$.

5 **ETAPA 13: 1-(2-Metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida**

10 A una solución de ácido 1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxílico (200 mg, 0,55 mmol, Etapa 12), trietilamina (0,30 ml, 2,18 mmol), y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (228 mg, 0,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agregó clorhidrato de dimetilamina (49 mg, 0,60 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título como una masa amorfa blanca (215 mg, cuant.).

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ : 7,45-7,35 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (dd, $J = 2,2$ y 10,3 Hz, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,2-2,7 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,40-2,10 (m, 2H) ppm.

EM (ESI) m/z : 394 (M+H) $^+$.

Ejemplo 2

(+)-1-(2-Metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida y

Ejemplo 3

20 **(-)-1-(2-Metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida**

La fracción-1 (68 mg) y fracción-2 (68 mg) se prepararon a partir de 1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida racémica (200 mg, Etapa 13 en el Ejemplo 1) por HPLC como sigue.

Condición de aislamiento

25 Columna: CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-Hexano / Etanol / Dietilamina (90 / 10 / 0,1)

Caudal: 20 ml/min

(+)-1-(2-Metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida (fracción-1)

RMN de ^1H : los datos de los espectros fueron idénticos a aquellos del racemato

30 rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} = +54,3^\circ$ ($c = 0,31$, metanol)

tiempo de retención: 33 min

(-)-1-(2-Metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida (fracción-2)

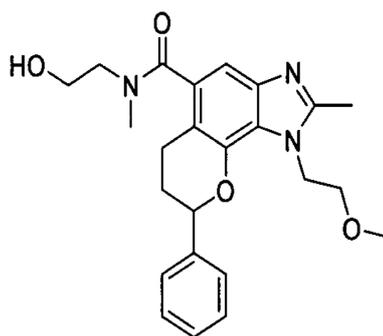
RMN de ^1H : los datos de los espectros fueron idénticos a los del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} = -59,1^\circ$ ($c = 0,30$, Metanol)

35 tiempo de retención: 39 min

Ejemplo 4

***N*-(2-Hidroxietil)-1-(2-metoxietil)-*N*,2-dimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida**



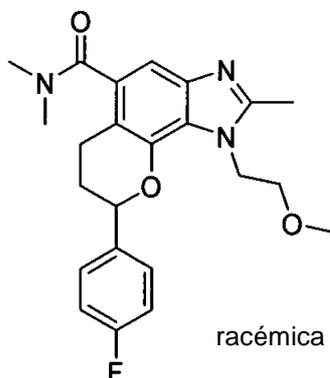
5 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo a partir de ácido 1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxílico (200 mg, 0,55 mmol, Etapa 12 del Ejemplo 1) y 2-(metilamino)etanol (45 mg, 0,60 mmol) de la misma manera que en la Etapa 13 del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,48-7,33 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,2-2,7 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,35-1,80 (m, 2H) ppm. (No se observó OH)

EM (ESI) m/z : 424 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **Ejemplo 5**

8-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida



15

20

ETAPA 1: 7-(Benciloxi)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

25 Una mezcla de ácido 7-(benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (520 mg, 1,53 mmol, Etapa 5 del Ejemplo 1), clorhidrato de dimetilamina (374 mg, 4,58 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (498 mg, 2,60 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (413 mg, 3,06 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 4,58 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (524 mg, 93 %).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,46-7,33 (m, 6H), 6,94 (br.s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,09 (br.s, 6H), 2,59 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: 7-Hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

35 Una mezcla de 7-(benciloxi)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (483 mg, 1,31 mmol, Etapa 1) y 10 % de paladio-carbono (50 mg) en etanol (30 ml) se agitó en atmósfera de gas hidrógeno durante 19 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (347 mg, 95 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,57 (br.s, 1H), 7,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (br.s, 3H), 3,05 (br.s, 3H), 2,53 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z : 278 (M+H) $^+$.

ETAPA 3: 6-[(Dimetilamino)metil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

- 5 A una solución agitada de 7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (1,0 g, 3,6 mmol, Etapa 2) y carbonato de potasio (748 mg, 5,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (36 ml) a 0 °C se agregó yoduro de *N,N*-dimetilmetileniminio (867 mg, 4,7 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante 4 horas, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de NH, eluyendo con acetato de etilo/metanol (30:1) para proporcionar el compuesto del título (855 mg, 71 %) como una masa amorfa blanca.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 6,97 (s, 1H), 4,51 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,65-3,82 (br.s, 2H), 3,75 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,36 (s, 6H) ppm. (No se observó OH)

EM (ESI) m/z : 335 (M+H) $^+$.

- 15 ETAPA 4: 6-[3-(4-Fluorofenil)-3-oxopropil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como una masa amorfa marrón con el 86 % de rendimiento a partir de 6-[(dimetilamino)metil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (648 mg, 1,94 mmol, Etapa 3) y 1-[1-(4-fluorofenil)vinil]pirrolidina (556 mg, 2,91 mmol, WO9940091) de la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1.

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 9,38 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,6, 5,3$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (s, 3H) ppm. (No se observaron 2 x CH₂)

EM (ESI) m/z : 428 (M+H) $^+$, 426 (M-H) $^-$.

ETAPA 5: 6-[3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó como una masa amorfa marrón con el 87 % de rendimiento a partir de 6-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (713 mg, 1,67 mmol, Etapa 4) de la misma manera que en la Etapa 10 del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,26 (m, 2H), 6,94 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,55-4,42 (m, 3H), 3,72 (br.s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,51 (s, 3H) ppm. (No se observaron 2 x CH₂ y 2 x OH)

- 30 EM (ESI) m/z : 430 (M+H) $^+$, 428 (M-H) $^-$.

ETAPA 6: 8-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con el 93 % de rendimiento a partir de 6-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-7-hidroxi-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (273 mg, 0,636 mmol, Etapa 5) de la misma manera que en la Etapa 11 del Ejemplo 1.

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,40 (dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,12 (dd, $J = 10,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,2-2,7 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,29-2,11 (m, 2H) ppm.

EM (ESI) m/z : 412 (M+H) $^+$.

Ejemplo 6

- 40 (+)-8-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida y

Ejemplo 7

(-)-8-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida

- 45 La fracción-1 (73 mg) y fracción-2 (73 mg) se prepararon a partir de 8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida racémica (183 mg, ETAPA 6 en el **Ejemplo 5**) por HPLC como sigue.

Condición de aislamiento

Columna: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-Hexano / 2-Propanol / Dietilamina (88 / 12 / 0,1)

Caudal: 18,9 ml/min

5 (-)-8-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida (fracción-1)

RMN de ¹H: los datos de los espectros fueron idénticos a aquellos del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_D^{24} = -44,7^\circ$ (c = 0,31, Metanol)

tiempo de retención: 11 min

10 (+)-8-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida (fracción-2)

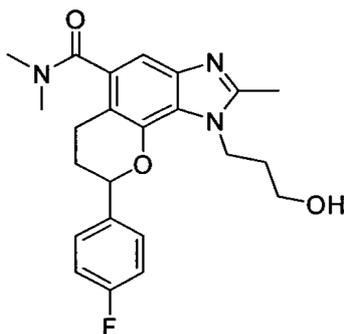
RMN de ¹H: los datos de los espectros fueron idénticos a aquellos del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_D^{24} = +44,0^\circ$ (c = 0,30, Metanol)

tiempo de retención: 18 min

Ejemplo 8

15 8-(4-Fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida



20

ETAPA 1: 4-(Benciloxi)-6-bromo-2-metil-1*H*-bencimidazol

25 Una mezcla de *N*-[2-(benciloxi)-4-bromo-6-nitrofenil]acetamida (120 g, 329 mmol, Etapa 1 del Ejemplo 1) y polvo de hierro (55,1 g, 986 mmol) en ácido acético (500 ml) se sometió a reflujo con agitación durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1,5 l). Los precipitados resultantes se filtraron a través de un lecho de celite y se lavaron con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se agregó salmuera (800 ml) a la mezcla orgánica, los precipitados blancos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (200 ml) y dietiléter (200 ml). El sólido blanco se disolvió con diclorometano/metanol (10:1, 1,0 l), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido se trituró con dietiléter (300 ml), se recolectó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54,7 g, 53 %).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ : 7,63-7,28 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm. (No se observó NH.)

35 EM (ESI) *m/z*: 317 (M+H)⁺, 315 (M-H)⁻.

ETAPA 2: 4-(Benciloxi)-6-bromo-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-bencimidazol

40 A una suspensión de 4-(benciloxi)-6-bromo-2-metil-1*H*-bencimidazol (79,2 g, 250 mmol, Etapa 1) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 12,0 g, 300 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A la mezcla se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonyl (47,6 g, 250 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con agua y los precipitados blancos se recogieron por filtración, se lavaron con diisopropiléter y se secaron al vacío a 70 °C durante 7 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (116 g, 98 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ : 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,53-7,34 (m, 7H), 7,22 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z : 471 (M+H) $^+$, 469 (M-H) $^-$.

ETAPA 3: 4-(Benciloxi)-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida

- 5 Una mezcla de 4-(benciloxi)-6-bromo-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol (53,0 g, 112 mmol, Etapa 2) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25,9 g, 22,4 mmol) en solución de 2 mol/l de dimetilamina-tetrahidrofurano (580 ml) se agitó a 65 °C en atmósfera de gas monóxido de carbono (101,32 kPa (1 atm)) durante 32 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (elución en gradientes a partir de 1:2 a 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21,8 g, 42 %).

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 270 MHz) δ : 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40-7,22 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,11 (br, s, 3H), 2,89 (br, s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z : 464 (M+H) $^+$.

- 15 ETAPA 4: 4-Hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida

Una mezcla de 4-(benciloxi)-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (29,0 g, 62,6 mmol, Etapa 3) y 10 % de paladio en carbono (6,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó en atmósfera de gas hidrógeno (101,32 kPa (1 atm)) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregaron otros 4,0 g de paladio en carbono al 10 % y la mezcla se agitó en atmósfera de gas hidrógeno (101,32 kPa (1 atm)) a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23,0 g, 98 %).

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 270 MHz) δ : 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,14 (br, s, 3H), 3,01 (br, s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm (No se observó -OH).

EM (ESI) m/z : 374 (M+H) $^+$, 372 (M-H) $^-$.

- 25 ETAPA 5: 5-[(Dimetilamino)metil]-4-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida

A una solución de 4-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (1,00 g, 2,68 mmol, Etapa 4) en diclorometano (50 ml) se agregó yoduro de *N,N*-dimetilmetileniminio (545 mg, 2,95 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como una masa amarilla amorfa (1,04 g, 90 %).

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 270 MHz) δ : 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 3,83-3,56 (br, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 6H) ppm. (No se observó OH)

EM (ESI) m/z : 431 (M+H) $^+$, 429 (M-H) $^-$.

- 35 ETAPA 6: 5-[3-(4-Fluorofenil)-3-oxopropil]-4-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un sólido marrón con el 52 % de rendimiento a partir de 5-[(dimetilamino)metil]-4-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (1,15 g, Etapa 5) y 1-[1-(4-fluorofenil)vinil]pirrolidina (766 mg, documento WO9940091) de la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 270 MHz) δ : 8,02 (dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) ppm. (No se observaron OH y 2 x CH $_2$).

EM (ESI) m/z : 524 (M+H) $^+$, 522 (M-H) $^-$.

- 45 ETAPA 7 5-[3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un sólido marrón con el 64 % de rendimiento a partir de 5-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]-4-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (300 mg, Etapa 6) de la misma manera que en la Etapa 10 del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 4H), 6,95 (dd, $J = 8,9$, 8,9 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm. (No se observaron CH, 2 x CH₂ y 2 x OH).

EM (ESI) m/z 526 (M+H)⁺, 524 (M-H)⁻.

ETAPA 8 8-(4-Fluorofenil)-N,N,2-trimetil-3,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó como un aceite marrón con el 43 % de rendimiento a partir de 5-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-hidroxi-N,N,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (192 mg, Etapa 7) de la misma manera que en la Etapa 11 del Ejemplo 1.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7,43 (dd, $J = 8,6$, 5,3 Hz, 2H), 7,40-7,19 (br, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,92-2,84 (br, 3H), 2,59 (s, 3H) ppm. (No se observaron CH, 2 x CH₂ y NH).

- 10 EM (ESI) m/z 354 (M+H)⁺, 352 (M-H)⁻.

ETAPA 9 1-(3-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]propil)-8-(4-fluorofenil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida

- 15 A una solución de 8-(4-fluorofenil)-N,N,2-trimetil-3,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida (52,0 mg, 0,147 mmol, Etapa 8) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), se agregó hidruro de sodio (7,1 mg, 0,18 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego, se agregó (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (484 mg, 0,191 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas y se dejó a la misma temperatura durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1 y luego 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (35,5 mg, 46 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7,41 (dd, $J = 8,6$, 5,3 Hz, 2H), 7,16-7,06 (m, 3H), 5,11 (dd, $J = 10,2$, 2,3 Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,2-2,7 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,37-2,02 (m, 2H), 1,90 (tt, $J = 6,6$, 6,6 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,01 (s, 6H) ppm.

- 25 EM (ESI) m/z 526 (M+H)⁺.

ETAPA 10 8-(4-Fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida

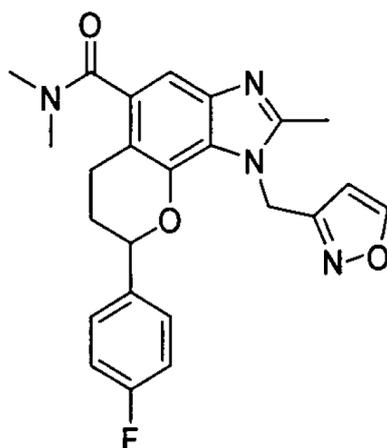
- 30 A la solución de 1-(3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-8-(4-fluorofenil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida (35 mg, 0,067 mmol, Etapa 9) en tetrahidrofurano se agregó una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol (20:1). El producto obtenido se trituró en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (8,6 mg, 31 %).

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,43 (dd, $J = 9,2$, 5,3 Hz, 2H), 7,16-7,06 (m, 3H), 5,12 (dd, $J = 10,2$, 2,3 Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,2-2,7 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,37-2,06 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H) ppm. (No se observó OH)

EM (ESI) m/z : 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

- 40 **8-(4-Fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-carboxamida**



ETAPA 1: 3-(Bromometil)isoxazol

5 A una solución de isoxazol-3-ilmetanol (100 mg, 1,01 mmol, EP87953) en diclorometano (10 ml) se agregó tribromuro de fósforo (820 mg, 3,03 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró con *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) al vacío para proporcionar el compuesto del título como una solución de *N,N*-dimetilformamida.

10 ETAPA 2: 8-(4-Fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida

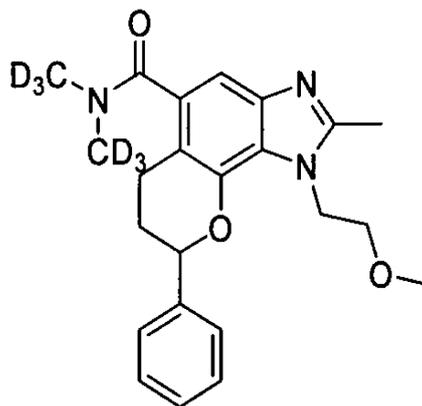
15 A una solución de 8-(4-fluorofenil)-*N,N*,2-trimetil-3,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida (50,0 mg, 0,141 mmol, Etapa 8 del Ejemplo 8), en *N,N*-dimetilformamida (1,4 ml), se agregó hidruro de sodio (6,7 mg, 0,17 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego, una solución de 3-(bromometil)isoxazol en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml, Etapa 1) se agregó a la mezcla a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas y se dejó a la misma temperatura durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1, dos veces), luego diclorometano/metanol (20:1, dos veces) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (23,5 mg, 38 %).

20 RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 3,2-2,7 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,02 (m, 2H) ppm.

EM (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

25 *N,N*-Di[²H₃]metil-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida



35 Una mezcla de ácido 1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxílico (200 mg,

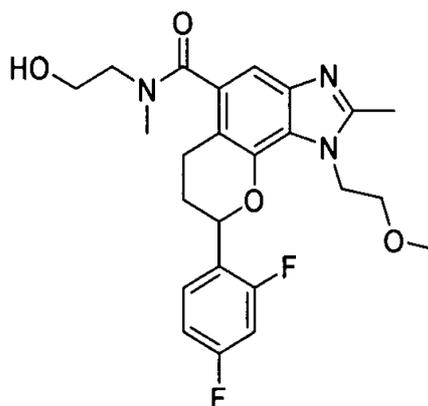
0,55 mmol, Etapa 12 del Ejemplo 1), clorhidrato de *N,N*-di[²H₃]metilamina (96 mg, 1,09 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,18 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (157 mg, 0,82 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (125 mg, 0,82 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Luego, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de NH, eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título como una masa amorfa blanca (175 mg, 80 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,44-7,34 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 2,6 y 10,6 Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,2-2,7 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 2H).

EM (ESI) m/z: 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

8-(2,4-Difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida



ETAPA 1: 7-(Benciloxi)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como una masa amorfa blanca con el 99 % de rendimiento a partir de ácido 7-(benciloxi)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (5,00 g, 14,7 mmol, Etapa 5 del Ejemplo 1) y 2-(metilamino)etanol (1,21 g, 16,2 mmol) de la misma manera que en la Etapa 13 del Ejemplo 1.

RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,43-7,39 (m, 6H), 6,97 (bs, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm. (No se observó OH)

EM (ESI) m/z: 398 (M+H)⁺.

ETAPA 2: 7-Hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un aceite amarillo con rendimiento cuantitativo a partir de 7-(benciloxi)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida (1,15 g, 2,89 mmol, Etapa 1) de la misma manera que en la Etapa 7 del Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ: 7,50-6,99 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,61-4,31 (m, 2H), 4,04-3,37 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,58 (s, 3H) ppm. (No se observaron 2 x OH)

EM (ESI) m/z: 308 (M+H)⁺

ETAPA 3: 6-[(Dimetilamino)metil]-7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro con el 45 % de rendimiento a partir de 7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida (500 mg, 1,63 mmol, Etapa 2) de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 5.

RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,99 (s, 1H), 4,61-4,43 (m, 2H), 4,43-3,54 (m, 9H), 3,28 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,36 (s, 6H) ppm. (No se observaron 2 x OH)

EM (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺. 363 (M-H)⁻.

ETAPA 4: 1-[1-(2,4-Difluorofenil)vinil]pirrolidina

5 A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)etanona (10,0 g, 64,0 mmol) y pirrolidina (32,1 ml, 384 mmol) en hexano (150 ml) se agregó tetracloruro de titanio (3,86 ml, 35,2 mmol) por goteo a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo pálido, que se destiló a presión reducida (39,997 Pa (0,3 mmHg), 90-120 °C) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (4,90 g, 36 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,33-7,25 (m, 1H), 6,91-6,76 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,11-2,98 (m, 4H), 1,92-1,78 (m, 4 H) ppm.

10 ETAPA 5: 6-[3-(2,4-Difluorofenil)-3-oxopropil]-7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con el 40 % de rendimiento a partir de 6-[[dimetilamino)metil]-7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida (1,16 g, 3,19 mmol, Etapa 3) y 1-[1-(2,4-difluorofenil)vinil]pirrolidina (1,00 g, 4,78 mmol, Etapa 4) de la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 1.

15 RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 9,10 (br s, 1H, OH), 7,96 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02-6,74 (m, 2H), 4,67-4,42 (m, 2H), 4,03-3,80 (m, 8H), 3,31 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) ppm. (No se observaron CH₂ y OH)

EM (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺, 474 (M-H)⁻.

20 ETAPA 6: 6-[3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo a partir de 6-[3-(2,4-difluorofenil)-3-oxopropil]-7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida (617 mg, 1,30 mmol, Etapa 5) de la misma manera que en la Etapa 10 del Ejemplo 1.

RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,67-7,38 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95-6,47 (m, 2H), 4,99-4,70 (m, 1H), 4,70-4,29 (m, 2H), 4,07-3,88 (m, 2H), 4,07-2,80 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm. (No se observaron 3 x OH)

25 EM (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺, 476 (M-H)⁻.

30 ETAPA 7: 8-(2,4-Difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con el 64 % de rendimiento a partir de 6-[3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-7-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida (640 mg, 0,21 mmol, Etapa 6) de la misma manera que en la Etapa 11 del Ejemplo 1.

RMN de ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 9,72 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,9 Hz, 2H), 4,61 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,73 (m, 4H), 3,41 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm.

EM (ESI) m/z: 460 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 12****(-)-8-(2,4-Difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida** y**Ejemplo 13**40 **(+)-8-(2,4-Difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida**

La fracción-1 (158 mg) y fracción-2 (148 mg) se prepararon a partir de 8-(2,4-difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida racémica (356 mg, ETAPA 7 en el Ejemplo 11) por SFC quiral como sigue.

Condición de aislamiento

45 Aparato: Berger MultiGram II™ (Mettler-Toledo)

Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Temperatura de columna: 35 °C

Presión de salida: 10000 kPa (100 bar)

Fase móvil: CO₂/Dietilamina al 0,1 % en 2-Propanol (80 / 20)

Caudal: 40 ml/min

5 (-)-8-(2,4-Difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida (fracción-1)

RMN de ¹H: los datos de los espectros fueron idénticos a aquellos del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_D^{21} = -22,9^\circ$ (c = 0,21, Metanol)

tiempo de retención: 10 min

10 (+)-8-(2,4-Difluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida (fracción-2)

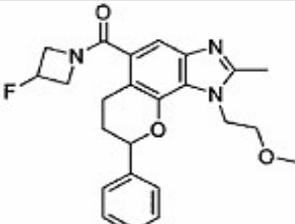
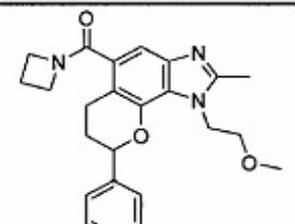
RMN de ¹H: los datos de los espectros fueron idénticos a aquellos del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_D^{21} = +24,8^\circ$ (c = 0,23, Metanol)

tiempo de retención: 12 min

Los siguientes Ejemplos 14 y 15 se prepararon a partir de

15 Ácido 1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxílico (Etapa 12 del Ejemplo 1) y diversas aminas correspondientes de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 13 del Ejemplo 1.

<p>Ejemplo 14</p> 	<p>5-[(3-Fluoroazetidin-1-il) carbonil]-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol</p> <p>RMN de ¹H(CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,51-7,33 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,33 (br d, J = 56,5 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 4,58-4,02 (m, 6H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,22-2,97 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 424 (M+H)⁺.</p>
<p>Ejemplo 15</p> 	<p>5-(Azetidin-1-il carbonil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol</p> <p>RMN de ¹H(CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,50-7,32 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,29-3,93 (m, 4H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,26-2,95 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 16

(-)-5-(Azetidin-1-il carbonil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol y

20 **Ejemplo 17**

(+)-5-(Azetidin-1-il carbonil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol

La fracción-1 (86 mg) y fracción-2 (82 mg) se prepararon a partir de 5-(azetidin-1-il carbonil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol racémico (230 mg, **Ejemplo 15**) por HPLC como sigue.

Condición de aislamiento

25 Columna: CHIRALCEL OD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-Hexano / Etanol / Dietilamina (85 / 15 / 0,1)

Caudal: 20 ml/min

(-)-5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol (fracción-1)

RMN de ^1H : los datos de los espectros fueron idénticos a los del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23,5^\circ$ (c = 0,21, Metanol)

5 tiempo de retención: 15,7 min

(+)-5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol (fracción-2)

RMN de ^1H : los datos de los espectros fueron idénticos a los del racemato

rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +25,0^\circ$ (c = 0,20, Metanol)

tiempo de retención: 21,7 min

10 Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitación, patentes expedidas, solicitudes de patente y artículos de revistas científicas, citados en la presente solicitud se incorporan en la presente documento por referencia en su totalidad.

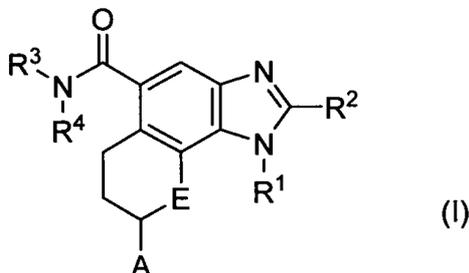
Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones desveladas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son sólo ilustrativos de la invención.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



10 en la que

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} sustituido con hidroxi-alquilo C_{1-6} , arilo, arilo sustituido con hidroxilo, heteroarilo y heteroarilo sustituido con halógeno;

15 R^2 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;20 R^3 y R^4 son independientemente H, o un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre deuterio, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ; o R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} e hidroxi-alquilo C_{1-6} ;

A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , $-NR^5SO_2R^6$ y $-CONR^7R^8$;

R^5 , R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es alquilo C_{1-6} ; y

25 E es O o NH.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^1 es un alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} ;

30 R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre deuterio, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ; o R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} e hidroxi-alquilo C_{1-6} ;35 A es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , $-NR^5SO_2R^6$ y $-CONR^7R^8$; y

E es un átomo de oxígeno.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o heteroarilo;

40 R^3 y R^4 son independientemente H, metilo, $-CD_3$ o 2-hidroxietilo; o R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino; y

A es un grupo arilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado de entre:

(-)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida;

- (-)-8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida
 8-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida;
 8-(4-fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-*N,N*,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida;
N,N-di[²H₃]metil-1-(2-metoxietil)-2-metil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-*d*]imidazol-5-carboxamida;
- 5 8-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxietil)-1-(2-metoxietil)-*N*,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-*d*]imidazol-5-carboxamida;
 (8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-*d*]imidazol-5-il)(morfolino)metanona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que además comprende otro agente o agentes farmacológicamente activos.
7. El compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1-4 para su uso en un procedimiento para tratar una afección mediada por la actividad inhibitoria de bombas de ácido en un sujeto mamífero, incluyendo un ser humano.
- 15 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la afección que se va a tratar es enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo laringofaríngeo, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por NSAID, gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), dolor visceral, cáncer, acidez estomacal, náusea, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de vías respiratorias o asma.
- 20 9. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inhibitoria de bombas de ácido.
10. El uso de la reivindicación 9, en el que la afección que se va a tratar es enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo laringofaríngeo, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por NSAID, gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), dolor visceral, cáncer, acidez estomacal, náusea, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de vías respiratorias o asma.
- 25