

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 460**

51 Int. Cl.:
C07C 233/73 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 215/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07825406 .7**
96 Fecha de presentación: **11.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2222631**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **COMPUESTOS DE FENILMETIL BICICLOCARBOXIAMIDA SUSTITUIDOS.**

30 Prioridad:
23.10.2006 US 862485 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2011

73 Titular/es:
PFIZER INC.
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

72 Inventor/es:
ANDO, Koji y
TANAKA, Hirotaka

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 368 460 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de fenilmetil biciclocoarboxamida sustituidos

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fenilmetil biciclocoarboxamida sustituidos y a su uso en terapia. Estos compuestos son particularmente útiles como moduladores del receptor VR1 (Vaniloide Tipo I) y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como dolor, neuralgia, neuropatías, lesión nerviosa, quemaduras, migrañas, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, enfermedad de vejiga, inflamación o similares en mamíferos, especialmente en seres humanos. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

Técnica antecedente

El receptor Vaniloide 1 (VR1) es un canal catiónico no selectivo regulado por ligando. Se cree que es un miembro de la superfamilia potencial de receptores transitorios. VR1 se reconoce como un nociceptor polimodal que integra múltiples estímulos de dolor, por ejemplo, calor nocivo, protones y vaniloides (European Journal of Physiology 451:151-159, 2005). La distribución principal de VR1 está en las fibras sensoriales (Aδ y C), que son neuronas bipolares que tienen los cuerpos neuronales en ganglios sensoriales. Las fibras periféricas de estas neuronas enervan la piel, las membranas mucosas y casi todos los órganos internos. También se reconoce que VR1 existe en la vejiga, riñón, cerebro, páncreas y diversos tipos de órganos. Un conjunto de estudios que usan agonistas de VR1, por ejemplo capsaicina o resiniferatoxina, han sugerido que se cree que los nervios positivos para VR1 participan en una diversidad de respuestas fisiológicas, incluyendo la nocicepción (Clinical Therapeutics. 13(3): 338-395, 1991, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 314:410-421, 2005, y Neuroscience Letter 388: 75-80, 2005). Basándose tanto en la distribución tisular como en los papeles de VR1, los antagonistas de VR1 tendrían un buen potencial terapéutico.

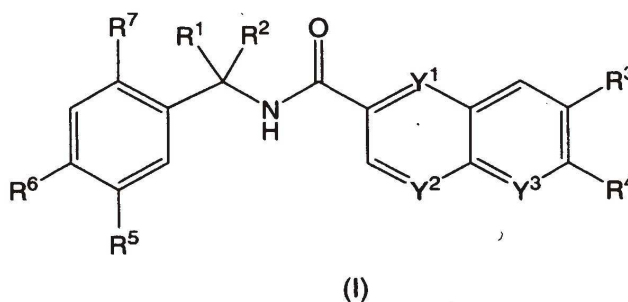
El documento WO2005070929 desvela derivados de amina heterocíclicos como ligandos de receptores vaniloides. El documento WO2005070885 desvela derivados de amina útiles como ligandos de receptores vaniloides. El documento WO2005003084 habla de análogos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo que, según se expone, tienen actividad como antagonistas de VR1. El documento WO 2004069792 desvela derivados de amida derivada de quinolina útiles para la prevención o tratamiento, por ejemplo, de dolor inflamatorio, dolor de quemaduras, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoartritis, que son moduladores del receptor vaniloide 1. El documento WO 2003080578 desvela derivados de urea heteroaromáticos que son moduladores del receptor vaniloide 1 usados para tratar enfermedades y afecciones en las que predomina el dolor y/o la inflamación. El documento WO 2003068749 desvela derivados de quinolina o isoquinolin carboxamida útiles como antagonistas del receptor vaniloide (VR1). El documento WO 2003014064 desvela derivados de amina útiles como antagonistas del receptor vaniloide 1. El documento WO 2002100819 desvela derivados de N-arilfenilacetamida como antagonistas del receptor vaniloide VR1, por ejemplo, para tratar dolor, manía y rinitis alérgica. El documento WO 2006051378 desvela una diversidad de derivados de N-sulfonilaminobencil-2-fenoxi amida como moduladores del receptor vaniloide. El documento JP11080107 desvela compuestos de amida como promotores de la formación de hueso para uso como agentes antiosteoporóticos. El documento WO2005033079 desvela derivados heterocíclicos útiles para tratar infecciones fúngicas. El documento WO03035621 desvela compuestos de naftil amida como inhibidores de proteína quinasa y fosfatasa para tratar, por ejemplo, diabetes, obesidad y pérdida de audición.

Es deseable proporcionar nuevos antagonistas selectivos de VR1 con potente actividad de unión y buena estabilidad metabólica. Otras ventajas potenciales incluyen baja toxicidad, buena absorción, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, baja interacción fármaco-fármaco, una actividad inhibidora reducida en el canal HERG y una prolongación de QT reducida.

Breve divulgación de la invención

Ahora se ha descubierto que ciertos derivados de carboxamida sustituidos son potentes antagonistas de VR1 con actividad analgésica por administración sistémica.

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



en la que

cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente CH o N, Y^3 es CR^8 o N, con la condición de que sólo uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 sea N;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6) o hidroalquilo(C_1-C_6);

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6), hidroalquilo(C_1-C_6), hidroalcoxi(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6) o haloalquilo(C_1-C_6);

R^4 es halógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), hidroalquilo(C_1-C_6), haloalcoxi(C_1-C_6), hidroalcoxi(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6), haloalquilsulfonilo(C_1-C_6), haloalquilsulfonilo(C_1-C_6), haloalquiltio(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)]NH-, [alquil(C_1-C_6)]₂N-, azetidino, pirrolidino o piperidino;

R^5 es hidroxilo, hidroalquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6);

R^6 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6), hidroalquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_6);

R^7 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6), hidroalquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o haloalquilo(C_1-C_6);

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "alquilo (C_1-C_6)" y "**alquilo (C_1-C_4)**" se refieren a radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen el número requerido de átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, butilo secundario, *terc*-butilo y 2-metilbutilo. Se prefieren grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo y 2-metilbutilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**cicloalquilo(C_3-C_6)**" se refiere a un anillo hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, que tiene el número requerido de átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**alcoxi(C_1-C_6)**" se refiere a alquil(C_1-C_6)-O- en el que el radical alquilo(C_1-C_6) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren grupos metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi y *terc*-butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "**hidroalquilo(C_1-C_6)**" se refiere a un radical alquilo(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo, incluyendo, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxilo *n*-propilo, hidroxilo *iso*-propilo (por ejemplo, 1-hidroxilo-1,1-dimetilmetilo), hidroxilo *n*-butilo, hidroxilo *iso*-butilo, hidroxibutilo secundario y hidroxilo *terc*-butilo. Se prefieren grupos hidroxietilo, hidroxietilo, hidroxilo *n*-propilo, hidroxilo *iso*-propilo (por ejemplo, 1-hidroxilo-1,1-dimetilmetilo), hidroxilo *n*-butilo e hidroxilo *terc*-butilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**hidroalcoxi(C_1-C_6)**" se refiere a un radical alcoxi(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxilo, incluyendo, pero sin limitación, hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxilo *n*-propoxi, hidroxilo *iso*-propoxi, hidroxilo *n*-butoxi, hidroxilo *iso*-butoxi, hidroxilo *sec*-butoxi y hidroxilo *terc*-butoxi. Son grupos hidroxilo preferidos hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxilo *n*-propoxi y hidroxilo *n*-butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "**alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6)**" se refiere a un radical alquilo(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo alcoxi(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "**alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6)**" se refiere a un radical alcoxi(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con alcoxi(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente. Se prefieren grupos metoxi metoxi, metoxi etoxi o grupos etoxi etoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "**hidroalcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6)**" se refiere a un radical alquilo(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo o radical hidroalcoxi(C_1-C_6) como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo hidroalcoxi(C_1-C_4) como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento el término "**haloalquilo(C_1-C_6)**" y "**haloalquilo(C_1-C_4)**" se refiere a un radical alquilo(C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_4) que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente incluyendo, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo, bromometilo y 4,4,4-trifluoro- 3-metilbutilo. Son grupos preferidos grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

Como se usa en el presente documento el término "**haloalcoxi(C₁-C₆)**" se refiere a alquil (C₁-C₆)-O-, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente incluyendo, pero sin limitación, grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxí, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi, bromometoxi y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutoxi. Son grupos haloalquil(C₁-C₆)-O- o haloalquil(C₁-C₃)-O- preferidos grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxí.

Como se usa en el presente documento, el término "**alquiltio(C₁-C₆)**" se refiere a alquil(C₁-C₆)-S- en el que el radical alquilo(C₁-C₆) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metiltio, etiltio, propiltio y butiltio. Se prefieren grupos metiltio y etiltio.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**alquilsulfinilo(C₁-C₆)**" se refiere a alquil(C₁-C₆)-SO-, en el que el radical alquilo(C₁-C₆) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo. Se prefieren grupos metilsulfinilo y etilsulfinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**alquilsulfonilo(C₁-C₆)**" se refiere a alquil(C₁-C₆)-SO₂-, en el que el radical alquilo(C₁-C₆) es como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo. Se prefieren grupos metilsulfonilo y etilsulfonilo.

Como se usan en el presente documento, la expresión "**haloalquiltio(C₁-C₆)**" se refiere a alquil(C₁-C₆)-S-, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación grupos fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetileiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, 3-fluoropropiltio, 4-fluorobutiltio, clorometiltio, triclorometiltio, yodometiltio, bromometiltio y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutiltio. Se prefieren grupos fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetileiltio.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**haloalquilsulfinilo(C₁-C₆)**" se refiere a alquil(C₁-C₆)-SO-, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación grupos fluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, 2-fluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilsulfinilo, 2,2,2-tricloroetilsulfinilo, 3-fluoropropilsulfinilo, 4-fluorobutilsulfinilo, clorometilsulfinilo, triclorometilsulfinilo, yodometilsulfinilo, bromometilsulfinilo y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutilsulfinilo. Se prefieren grupos fluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, 2-fluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilsulfinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**haloalquilsulfonilo(C₁-C₆)**" se refiere a alquil(C₁-C₆)-SO₂-, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación grupos fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilsulfonilo, 2,2,2-tricloroetilsulfonilo, 3-fluoropropilsulfonilo, 4-fluorobutilsulfonilo, clorometilsulfonilo, triclorometilsulfonilo, yodometilsulfonilo, bromometilsulfonilo y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutilsulfonilo. Se prefieren grupos fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilsulfonilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "**[alquil(C₁-C₆)]NH-**" se refiere a alquil-NH-, en el que alquilo se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, *n*-butilamino, *iso*-butilamino, butilamino secundario, *terc*-butilamino. Son grupos alquilamino preferidos metilamino, etilamino, *n*-propilamino y *n*-butilamino.

Como se usa en el presente documento, el término "**[(alquil C₁-C₆)]₂N-**" se refiere a dialquil-N-, en el que el alquilo se ha definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitación dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di *n*-propilamino, metil-*n*-propilamino, etil-*n*-propilamino diiso-propilamino, di-*n*-butilamino, metil-*n*-butilamino di-*iso*-butilamino, dibutilamino secundario, di-*terc*-butilamino. Son grupos dialquilamino preferidos dimetilamino, dietilamino, di *n*-propilamino, di *n*-butilamino.

Las estructuras preferidas de fórmula (I) incluyen las que se indican a continuación:

Preferentemente, R⁸ es H.

Preferentemente, Y¹ es CH, Y² es CH e Y³ es CH.

Preferentemente, Y¹ es N, Y² es CH e Y³ es CH.

Preferentemente, Y¹ es CH, Y² es N e Y³ es CH.

Preferentemente, Y¹ es CH, Y² es CH e Y³ es N.

Preferentemente, cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆), preferentemente metilo. Más preferentemente, R¹ es hidrógeno o metilo y R² es hidrógeno. Más preferentemente, R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

Preferentemente, cuando R¹ no es hidrógeno y R² es hidrógeno, entonces que átomo de carbono que porta a R¹ y R² está en la configuración (R).

Preferentemente, R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄. Más preferentemente R³ es hidrógeno:

Preferentemente, R^4 es alquilo(C_1-C_6) o haloalquilo(C_1-C_6). Más preferentemente, R^4 es *terc*-butilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

Preferentemente, R^6 es hidroxilo, hidroximetilo o metoxi.

Preferentemente, R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_6). Más preferentemente, R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_6). Más preferentemente, R^5 es hidrógeno, metilo o metoxi.

Preferentemente, R^7 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_6). Más preferentemente, R^7 es hidrógeno o halógeno. Más preferentemente, R^7 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

Preferentemente, R^5 es metilo, R^6 es CH_2OH , hidroxilo o metoxi y R^7 es cloro, flúor o bromo.

Preferentemente, R^5 es metilo, R^6 es hidroxilo o metoxi y R^7 es cloro.

Preferentemente, R^5 es metoxi, R^6 es hidroxilo y R^7 es cloro, flúor o bromo.

Preferentemente, R^5 es metoxi, R^6 es hidroxilo y R^7 es cloro.

Preferentemente, R^5 es hidrógeno, R^6 es $-CH_2OH$ y R^7 es hidrógeno.

Preferentemente, R^5 es metoxi, R^6 es hidroxilo y R^7 es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable en la fórmula (I) se selecciona entre los grupos preferidos para cada variable.

Son compuestos preferidos específicos de la invención los que se indican en la sección de Ejemplos posterior y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (I), al ser antagonistas de VR1, son potencialmente útiles en el tratamiento de una serie de trastornos, particularmente el tratamiento del dolor, incluyendo dolor crónico, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con VIH, lesión nerviosa, dolor de artritis reumatoide, dolor de osteoartritis, quemaduras, dolos de espalda, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico y dolor menstrual; enfermedades de la vejiga, tales como incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior, trastorno miccional, cólico renal y cistitis; inflamación, tal como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis; enfermedad neurodegenerativa, tal como ictus, dolor posterior a ictus y esclerosis múltiple; enfermedades del árbol respiratorio que tienen una contribución a los síntomas o patología que surgen del sistema nervioso aferente sensorial, tales como tos, broncoconstricción, irritación, inflamación y otras rutas en enfermedades de las vías respiratorias inferiores tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como las de las vías respiratorias superiores, tales como rinitis alérgica y sinusitis crónica; trastornos gastrointestinales tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), disfagia, úlcera, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis y enfermedad de Crohn; isquemia, tal como isquemia cerebrovascular e isquemia cerebral aguda; emesis, tal como emesis inducida por quimioterapia de cáncer; diabetes y obesidad, o similares en mamíferos, especialmente seres humanos. El tratamiento del dolor es un uso preferido, particularmente el dolor inflamatorio.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del riesgo de estímulos potencialmente perjudiciales del medio externo. El sistema funciona a través de una serie específica de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periféricos (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 como revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y, de forma característica, son axones de pequeño diámetro con bajas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y gracias a su proyección organizada topográficamente a la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las que hay dos tipos principales, las fibras A-delta (mielinizadas) y las fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada nociceptora se transfiere, después de un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, directamente o a través de núcleos de transmisión del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor generalmente puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de forma repentina y tiene corta duración (normalmente doce semanas o menos). Normalmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y con frecuencia es agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede producirse después de lesiones específicas debidas a una cirugía, trabajo dental, una torcedura o un esguince. El dolor agudo generalmente no produce ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es un dolor de larga duración, que típicamente persiste durante más de tres meses y conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Son ejemplos comunes de dolor crónico el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cáncer, dolor artrítico y dolor postquirúrgico crónico.

Cuando se produce una lesión sustancial en un tejido corporal, por una enfermedad o traumatismo, las características de la activación nociceptora se alteran y hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una mayor sensación de dolor. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles, para promover comportamientos protectores que pueden facilitar que tengan lugar los procedimientos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera al nivel normal una vez que se ha curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el proceso de curación y con frecuencia se debe a una lesión del sistema

nervioso. Esta lesión con frecuencia conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una mala adaptación y actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Está presente dolor clínico cuando entre los síntomas del paciente aparecen molestias y una sensibilidad anormal. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Estos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también puede dividirse en varios subtipos diferentes de acuerdo con la diferente patofisiología, incluyendo el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo se induce por lesión tisular o por estímulos intensos con potencial de producir lesiones. Las terminaciones aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan a neuronas de la médula espinal a nivel de sus terminaciones. Esto después se transmite hasta el tracto espinal y hasta el cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C desmielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y conducen un dolor sordo o continuo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a severo es una característica prominente del dolor de un traumatismo del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser un dolor crónico, tal como un dolor relacionado con un tumor (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con una terapia para el cáncer (por ejemplo, síndrome postquimioterapia, síndrome de dolor postquirúrgico crónico o síndrome post-radiación). El dolor de cáncer también puede aparecer en respuesta a una quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a hernias o rotura de discos intervertebrales o a anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda se puede resolver naturalmente, pero en algunos pacientes, cuando dura más de 12 semanas, se vuelve un estado crónico que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático actualmente se define como dolor iniciado o producido por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso. La lesión nerviosa puede producirse por traumatismo y enfermedad y, por lo tanto, la expresión "dolor neuropático" incluye muchos trastornos con diversas etiologías. Éstos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central posterior a un ictus y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia en vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. Con frecuencia está presente mucho después de que se haya disipado la causa original, durando comúnmente años y reduciendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que con frecuencia son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Suppl., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen el dolor espontáneo, que puede ser continuo, y el dolor paroxístico o evocado anómalo, tal como hiperalgesia (mayor sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a una lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas, que producen hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como factores microbiológicos (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad articular degenerativa, teniendo la mayoría de ellos más de 60 años, y es de esperar que este número aumente a 40 millones según aumenta la edad de la población, haciendo que esto sea un problema de la salud pública con una enorme magnitud (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy y col., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de discapacidad en las últimas etapas de la vida. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que produce artritis en la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica severa que ataca a la columna vertebral, las articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con

las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados comúnmente que producen dolor incluyen trastorno funcional digestivo (TFI) y enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia serie de patologías que actualmente solo se controlan de forma moderada, incluyendo, con respecto al TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF) y, con respecto a la EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, produciendo todos ellos regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Debe tenerse en cuenta que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, por lo tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor de cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, incluyendo dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia del músculo esquelético;
- dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tipo tensional, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares;
- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

La incontinencia urinaria (cualquier afección en la que haya una fuga involuntaria de orina) incluye incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria mixta, vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria asociada, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria continua, e incontinencia urinaria situacional, tal como incontinencia durante el acto sexual.

Los síntomas del tracto urinario inferior comprenden tres grupos de síntomas urinarios, que pueden definirse como síntomas de almacenamiento (irritativos), de vaciado (obstructivos) y postmicciones. Los síntomas de almacenamiento comprenden urgencia, frecuencia, nocturia, incontinencia de urgencia e incontinencia por estrés, que pueden estar asociados con vejiga hiperactiva (VHA) e hiperplasia prostática benigna (HPB). Los síntomas de vaciado comprenden indecisión, bajo flujo, intermitencia, esfuerzo y disuria. Los síntomas postmicciones comprenden goteo terminal, goteo posterior a vaciado y una sensación de vaciado incompleto.

La vejiga hiperactiva (VHA) se define como urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, normalmente con frecuencia y nocturia [Abrams y col., *Neurourology and Urodynamics* 21:167-178 (2002)]. La prevalencia de VHA es similar en hombres y mujeres, padeciendo la afección aproximadamente un 16% de la población de los Estados Unidos [Stewart y col., *Prevalence of Overactive Bladder in the United States: Results from the NOBLE Program; Abstract Presented at the 2nd International Consultation on Incontinence*, julio de 2001, París, Francia]. La VHA incluye VHA húmeda y VHA seca. Las expresiones VHA húmeda y VHA seca describen pacientes con VHA con o sin incontinencia urinaria, respectivamente. Hasta hace poco, se creía que el síntoma cardinal de la VHA era la incontinencia urinaria. Sin embargo, con la llegada de los nuevos términos, esto claramente no es significativo para el gran número de pacientes que no tienen incontinencia (es decir pacientes con VHA seca). De esta manera, un estudio reciente de Liberman y col ["Health Related Quality of Life Among Adults with Symptoms of Overactive Bladder: Results From A US Community-Based Survey"; *Urology* 57(6), 1044-1050, 2001] examinó el impacto de todos los síntomas de VHA sobre la calidad de vida de una muestra basada en la comunidad de la población de los Estados Unidos. Este estudio demostró que los individuos que padecen VHA sin ninguna pérdida de orina demostrable tienen una calidad de vida peor que los controles.

La HPB es una enfermedad progresiva de forma crónica que puede producir complicaciones tales como retención de orina aguda, infecciones recurrentes del tracto urinario, piedras en la vejiga y disfunción renal. La prevalencia y gravedad media de los STUI (síntomas del tracto urinario inferior) asociados con la HPB en los hombres aumentan con la edad. La HPB conduce a un aumento del volumen de la próstata, creando una obstrucción en el flujo de salda uretral y de la vejiga así como cambios secundarios en la función de la vejiga. Los efectos de esto se manifiestan por síntomas tanto del almacenamiento (irritativos) como de vaciado (obstructivos).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición preferentemente es útil para el tratamiento de los estados patológicos definidos anteriormente.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento. La presente invención además proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un estado

patológico definido anteriormente.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de los estados patológicos definidos anteriormente en un mamífero, preferentemente un ser humano, que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los estados patológicos definidos anteriormente.

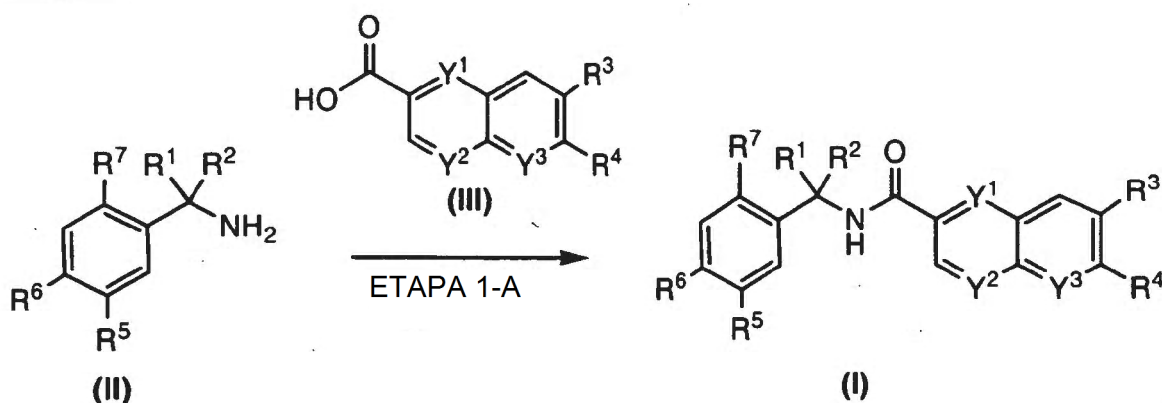
Además, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente farmacológicamente activo.

En la presente memoria descriptiva, especialmente en "Síntesis General" y "Ejemplos", pueden usarse las siguientes abreviaturas:

BEP	tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilo-tris(dimetilamino)fosfonio
CDI	cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano, dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	cloruro ácido de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HBTU	hexafluorofosfato 2-(1H-benzenotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
Me	metilo
MeOH	metanol
NMP	N-metil-2-pirrolidona
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TMS	trimetil silano

Síntesis General

Esquema 1:

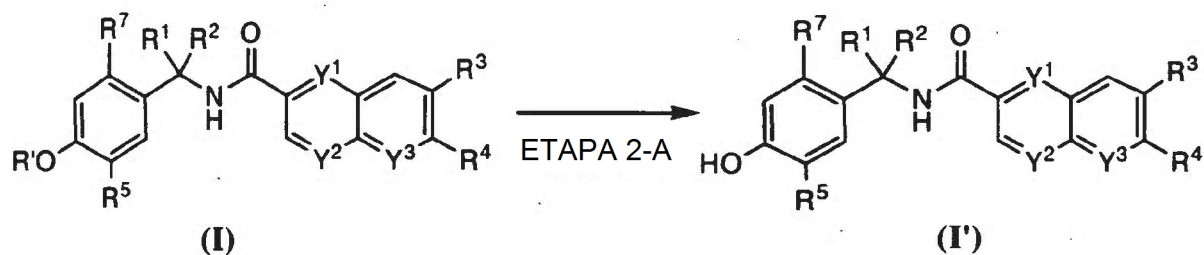


Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I). Etapa 1A: En esta Etapa, pueden prepararse compuestos de amida de fórmula (I) por la reacción de acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula (II) con un compuesto de ácido de fórmula (III) en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Son reactivos de acoplamiento adecuados los que se usan típicamente en síntesis peptídica, incluyendo, por ejemplo, diimidas (por ejemplo, DCC, EDC, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, BEP, CDI, BOP, azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, cianofosfato de dietilo, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, N,N'-carbonildiimidazol, dietil fosfato de benzotriazol-1-ilo, cloroformiato de etil o cloroformiato de isobutilo). La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como HOBt, N,N-diisopropil-etilamina, N-metilmorfolina o trietilamina. El compuesto de amida de fórmula (I) puede formarse mediante un haluro de acilo, que puede obtenerse

por la reacción con agentes de halogenación, tales como cloruro de oxalilo, oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo. La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona; nitrometano; N,N-dimetilformamida; NMP; sulfolano; dimetilsulfóxido; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo; y éteres, tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores, tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo utilizado. Sin embargo, en general, se encuentra conveniente realizar la reacción a una temperatura de entre -20 °C y 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a 60 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolventes empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, un periodo de 5 minutos a 1 semana, más preferentemente 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

Esquema 2:

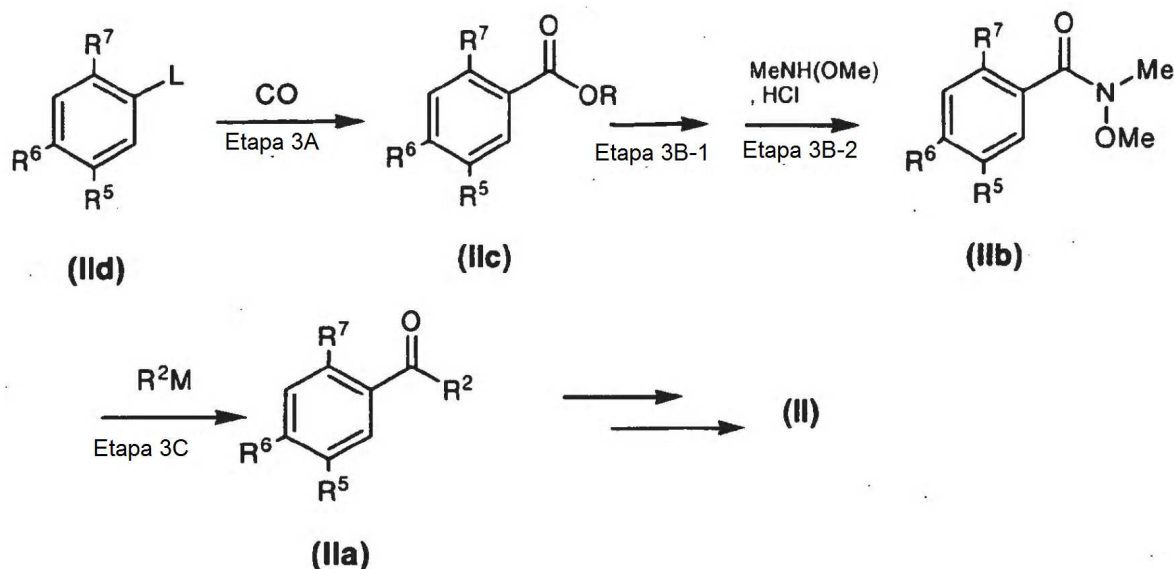
Cuando R⁶ es hidroxilo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto alcoxi correspondiente de fórmula (I) por desalquilación, como se ilustra mediante los siguientes procedimientos, en los que R' es alquilo(C₁-C₆).



Etapa-2A

En esta Etapa, un compuesto de fórmula (I') puede prepararse por desalquilación de un compuesto de fórmula (I) con un agente de desalquilación, en un disolvente inerte. Los Ejemplos de agentes de desalquilación adecuados incluyen: haluro de boro, tales como tribromuro de boro o tricloruro de boro; y haluros de hidrógeno, tales como bromuro de hidrógeno. Los disolventes de reacción inertes preferidos incluyen, por ejemplo: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de entre -100 y 200 °C, preferentemente en el intervalo de entre -80 °C y 80 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 1 hora a 10 horas.

La amina de fórmula (II) puede prepararse fácilmente por el experto en la materia. Los Esquemas 3 a 8 representan procedimientos genéricos útiles para la preparación de compuestos de fórmula (II).

Esquema 3:

en la que, M es un metal, tal como litio, o un haluro metálico, tal como MgZ, en el que Z es un halógeno; y L es un grupo saliente adecuado;

Etapa 3A: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (IIc) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIb) con monóxido de carbono y alcohol (por ejemplo, MeOH, EtOH) en presencia de un catalizador y/o base, en un disolvente inerte. Los Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: reactivos de paladio, tales como acetato de paladio o dibencilacetona paladio. Los Ejemplos de bases adecuadas incluyen N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o trietilamina. Si se desea, esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un aditivo, tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina o 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (DPPP). La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y puede disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona; nitrometano; DMF; sulfolano; DMSO; NMP; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; o éteres, tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores, tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo utilizado. Sin embargo, en general, se encuentra conveniente realizar la reacción a una temperatura de entre -20 °C y 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 50 °C a 80 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolventes empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, un periodo de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente 1 hora a 10 horas, será normalmente suficiente.

Etapa 3B-1: En esta Etapa, puede prepararse un compuesto de ácido por hidrólisis del compuesto de fórmula (IIc) en un disolvente. La hidrólisis puede realizarse por procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas en presencia de agua, las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol o etilen glicol; éteres, tales como THF, DME o 1,4-dioxano; amidas, tales como DMF o hexametil-fosforiltriámidas; o sulfóxidos, tales como DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre -20 y 100 °C, normalmente entre 20 °C y 65 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas. La hidrólisis también puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridinio; y ácidos carboxílicos, tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxano; amidas, tales como DMF y hexametilfosforictriámidas; y sulfóxidos, tales como DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de entre -20 y 100 °C, normalmente entre 20 °C y 65 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

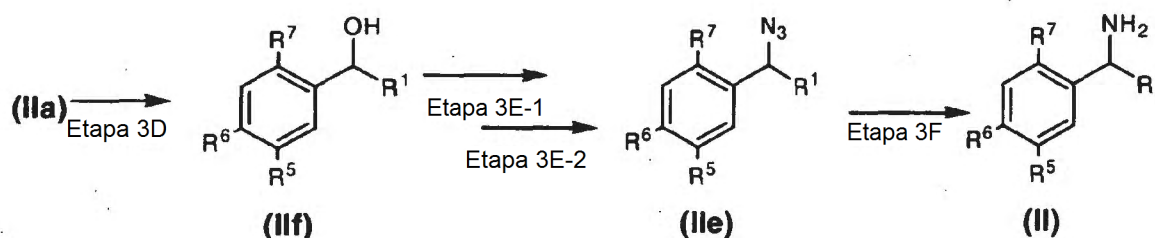
Etapa 3B-2: En esta etapa, un compuesto de amida de fórmula (IIb) puede prepararse a partir de un compuesto de

3B-1 por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 A.

Etapa 3C: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (IIa) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IIb) con un reactivo organometálico R^2M . R^2M puede prepararse por reacción de un compuesto de haluro de R^2 . Por ejemplo, R^2M , en el que M representa MgZ, puede generarse agitando Mg y R^2Z , dibromoetano y I_2 a una temperatura en el intervalo de entre 30-80 °C. Esta reacción puede realizarse en presencia de un reactivo organometálico o un metal. Los ejemplos de reactivos organometálicos adecuados incluyen alquil-litios, tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio; aril-litios, tales como fenil-litio o naftiliduro de litio. Los ejemplos de metales adecuados incluyen magnesio. Los disolventes inertes preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF o 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 50 °C, preferentemente en el intervalo de -100 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día y, preferentemente de 1 hora a 10 horas.

Un compuesto de fórmula (IIa) puede convertirse en un compuesto de fórmula (II) por una cualquiera de las rutas 1-4 siguientes. Cuando R^2 es hidrógeno, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IIa) como se ilustra mediante la Ruta 1.

Ruta 1



Etapa 3D: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (IIf) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (IIa). La reducción del grupo carbonilo del compuesto (IIa) puede realizarse por procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la reducción se realiza por tratamiento con hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borano en un disolvente inerte adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, éteres, tales como THF, DME o 1,4-dioxano. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre -20 y 100 °C, normalmente entre 20 °C y 65 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas. Un procedimiento de reducción alternativo puede realizarse por tratamiento con un agente de reducción, tal como complejo BH_3Me_2S que tiene (R)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2,C]-1,3,2-oxazaborol como ligando. Los disolventes inertes adecuados incluyen THF. La reacción puede realizarse a una temperatura de -10 °C, durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

Etapa 3E-1: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (IIf) puede convertirse en un compuesto con un grupo saliente en condiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (IIf) puede convertirse en el cloruro, usando un agente de cloración, por ejemplo cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo en presencia o ausencia de un disolvente inerte, por ejemplo hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF o 1,4-dioxano; DMF o DMSO. Para otro Ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (IIf) puede convertirse en el grupo sulfonato usando un agente de sulfonilación, por ejemplo cloruro de *para*-toluenosulfonilo, anhídrido *para*-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de o ausencia de una base, por ejemplo un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte, por ejemplo hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina o xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF o 1,4-dioxano; DMF o DMSO.

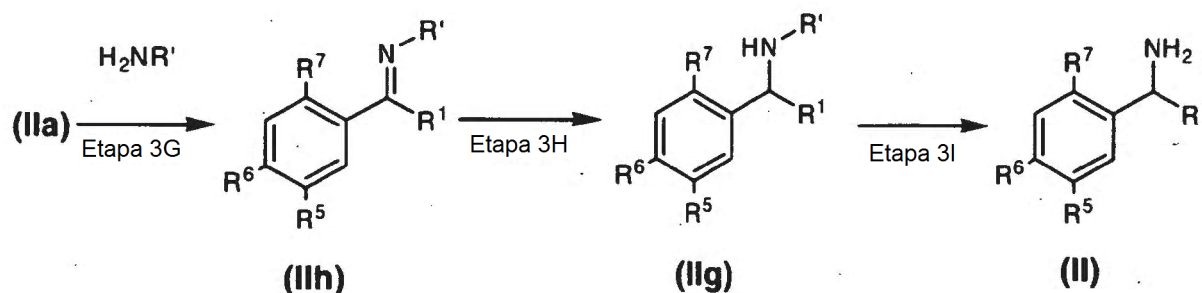
Etapa 3E-2: Un compuesto de fórmula (IIe) puede prepararse por introducción de azido. El compuesto obtenido en la Etapa 3E-1 puede tratarse con difenilfosforil azida (DPPA), azida sódica o HN_3 en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo, tal como dietil azodicarboxilato (DEAD) y un reactivo de fosfina, tal como trifenilfosfina. Preferentemente, esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte. Los disolventes inertes preferidos incluyen, pero sin limitación, THF, éter dietílico, DMF, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, DCM, 1,2-dicloroetano o DME; o mixtures de los mismos. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, trietil fosfito, trifenilfosfina, cinc, hidruro de tributilestaño o diborano en un disolvente inerte seleccionado entre, pero sin limitación, THF, éter dietílico, MeOH y

EtOH. Si se desea, la reacción puede realizarse en condiciones ácidas en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si se necesita, puede emplearse una temperatura inferior o superior. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo pueden emplearse tiempos de reacción superiores o inferiores si fuera necesario.

Etapa 3F: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por reducción de un compuesto de azida de fórmula (IIe) con un agente reductor. Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado, tal como diborano, complejo borano-sulfuro de metilo o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte, tal como THF o éter dietílico. La reacción también puede realizarse en condiciones similares a las que se han descrito en la Etapa 2D anterior. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción inferiores o superiores, si fuera necesario. La reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador metálico, tal como catalizador de níquel Raney en presencia o ausencia de hidrazina, catalizador de paladio o catalizador de platino en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como MeOH, EtOH o THF, en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si fuera necesario, esta reducción puede realizarse a una presión en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm², preferentemente en el intervalo de 1 a 6 kg/cm². La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

Como alternativa, cuando R² es hidrógeno, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IIa) como se ilustra mediante la Ruta 2.

Ruta 2



en la que R' es t-butilsulfinilo, fenetilo, NH_2 , bencilo o difenilmetilo.

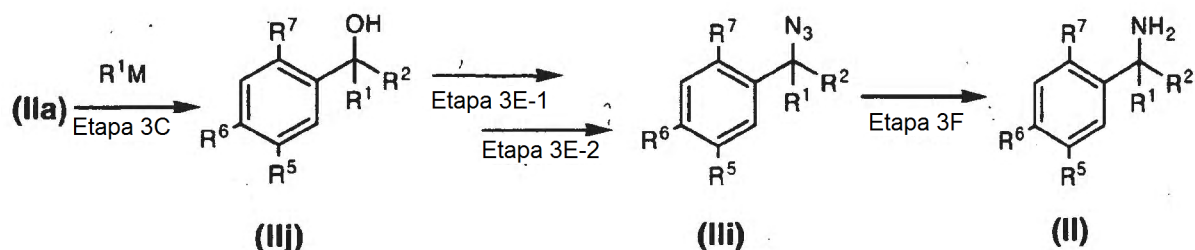
Etapa 3G: En esta etapa, un compuesto de fórmula (IIh) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (IIa) con una amina de fórmula $\text{R}'\text{NH}_2$ en presencia de un agente de deshidratación, $\text{HCl}-\text{MeOH}$ y/o Ácido de Lewis. Un reactivo de deshidratación preferido incluye sulfato sódico, sulfato de magnesio, sulfato cálcico o formiato de metilo. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrilo; alcoholes, tales como MeOH o EtOH; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o ácido acético. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de entre 100 °C a 140 °C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 5 minutos a 1 hora. Si fuera necesario, se aplicarán condiciones de microondas a la reacción.

Etapa 3H: En esta etapa, un compuesto de fórmula (IIg) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (IIh) con un agente reductor. Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado tal como diborano, complejo borano-sulfuro de metilo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte seleccionado entre THF y éter dietílico. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción inferiores o superiores, si fuera necesario. La reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador metálico, tal como catalizador de níquel Raney en presencia o ausencia de hidrazina, catalizadores de paladio o catalizadores de platino en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como MeOH, EtOH y THF en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si fuera necesario, esta reducción puede realizarse a una presión en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm², preferentemente en el intervalo de 1 a 6 kg/cm². Los ejemplos de disolventes

adecuados so similares a los que se han mencionado en la Etapa 3G. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

- 5 **Etapa 3I:** En esta Etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por desprotección y/o formación de sal de un compuesto de fórmula (IIg) en condiciones ácidas, en un disolvente inerte usando un procedimiento de Journal of American Chemical Society, 1999, 121, 268-269 por D. Cogan y col. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador metálico, tal como catalizador paladio-carbono o catalizador de platino en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como MeOH, EtOH y THF en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si fuera necesario, esta reducción puede realizarse a una presión en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm², preferentemente en el intervalo de 1 a 6 kg/cm². La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

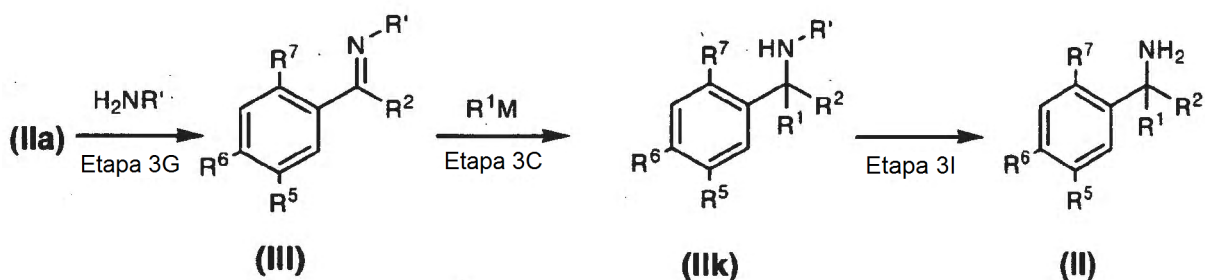
Ruta 3



en la que M es un metal, tal como litio; o un haluro metálico, tal como MgZ, en el que Z es halógeno.

- 20 En esta ruta, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por los procedimientos descritos en las Etapa 3C, Etapa 3E-1 y E-2 y Etapa 3F anteriores.

Ruta 4

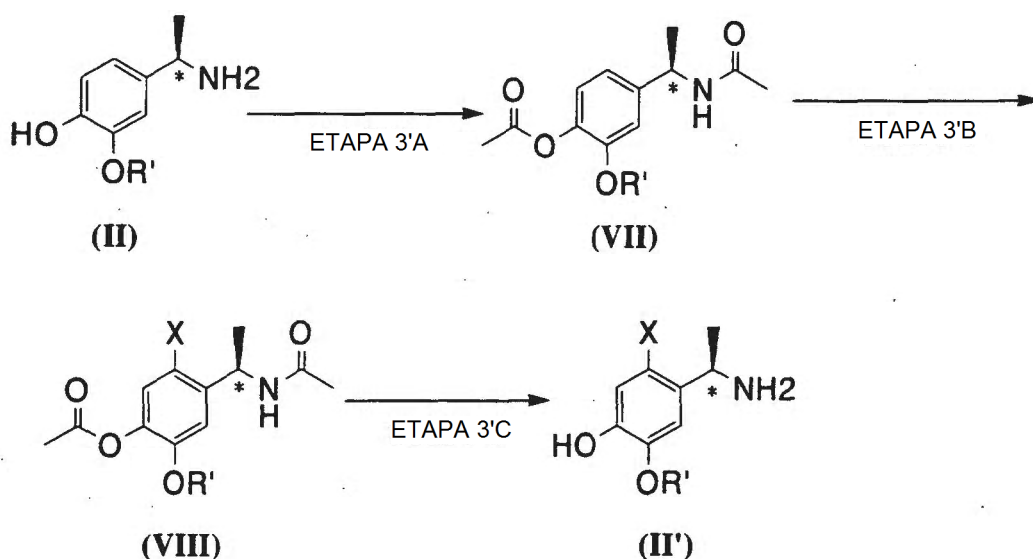


- 25 en la que R' es *t*-butilsulfinilo, fenetilo, NH₂, bencilo o difenilmetilo; y R'M es un agente de alquilación adecuado, incluyendo un metal alquílico, tal como alquil-litio; o un reactivo de Grignard, R'MZ, en el que Z es halógeno; o

cuando R¹ es trifluorometilo, entonces R'M puede ser trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) en presencia de una fuente de flúor catalítica, tal como CsF o fluoruro de tetralquilamonio. En esta ruta, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por los procedimientos descritos en la Etapa 3G, Etapa 3C y Etapa 3I anteriores.

Esquema 3':

- 30 Cuando R⁵ es alcoxi(C₁-C₆), R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno, R² es hidrógeno y R¹ es metilo, un compuesto de fórmula (II) puede convertirse en un compuesto adicional de fórmula (II) por halogenación, de acuerdo con el procedimiento ilustrado a continuación.



en la que X es halógeno; R' es alquilo(C₁-C₆); y * indica la configuración (R).

Etapa-3'A

- En esta Etapa, un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse por O-acetilación de un compuesto de fórmula (II) en diversas condiciones, en un disolvente inerte usando un procedimiento de Protective Groups in Organic Synthesis (JOHN WILEY & SONS, Inc.); T. W. Greene y P. G. M. Wuts. Los ejemplos de agentes de acetilación adecuados incluyen anhídrido acético y cloruro de acetilo. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o piridina en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trialkilaminas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina; piridina y 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -20 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

Etapa-3'B

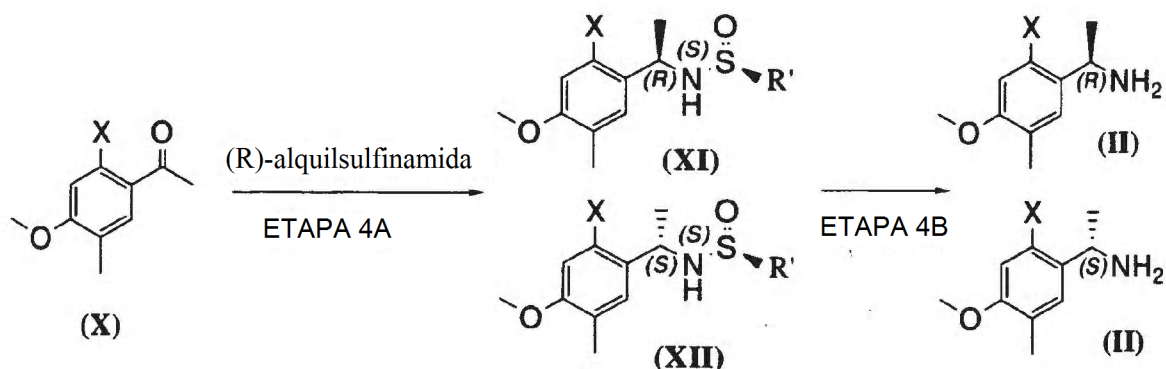
- En esta Etapa, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por halogenación (reacción de sustitución electrófila aromática) de un compuesto de fórmula (VII) en diversas condiciones, en un disolvente inerte. Los agentes de halogenación preferidos se seleccionan entre, por ejemplo, pero sin limitación: bromo, cloro, yodo, N-halosuccinimida, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida y N-yodosuccinimida. Los ejemplos de disolventes orgánicos no acuosos o acuosos inertes adecuados incluyen: éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo; N,N-dialquilformamida, tal como N,N-dimetilformamida y solución ácida, tal como ácido acético y ácido trifluoroacético; o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de entre 20 °C y 150 °C, preferentemente en el intervalo de entre 20 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 10 minutos a 4 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

Etapa-3'C

- En esta Etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por desprotección y/o formación de sal de un compuesto de fórmula (VIII) en condiciones ácidas, en un disolvente inerte usando un procedimiento de Protective Groups in Organic Synthesis (JOHN WILEY & SONS, Inc.); T. W. Greene y P. G. M. Wuts. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación hidrógeno cloruro, hidrógeno bromuro, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de entre 20 °C y 150 °C, preferentemente en el intervalo de entre 20 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 10 minutos a 4 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

Esquema 4:

- Cuando R⁵ es metilo, R⁶ es metoxi, R⁷ es halógeno, R² es hidrógeno y R¹ es metilo, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en la que R' es alquilo; y X es halógeno, preferentemente cloro.

Etapa 4A:

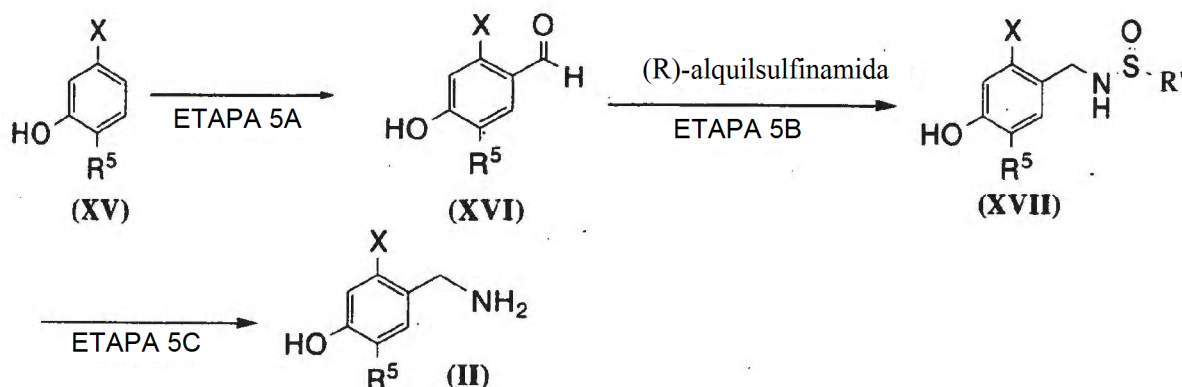
En esta Etapa, un compuesto de las fórmulas (XI) y (XII) puede prepararse por deshidratación y reducción de un compuesto de fórmula (X) y una (R)-alquilsulfonilamida adecuada en presencia de un catalizador y un agente de reducción en un disolvente inerte. La deshidratación se realiza en presencia de un agente de deshidratación. Los ejemplos de agentes de deshidratación adecuados incluyen: haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno cloruro y bromuro de hidrógeno; ácido sulfónicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico; cloruros de sulfonilo, tales como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de *p*-toluenosulfonilo; hidróxido de metoxycarbonilsulfamoyltriethylamonio; isocianato de *p*-toluenosulfonilo; y etóxido de titanio (IV). Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de entre 0 y 200 °C, preferentemente en el intervalo de entre 50 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 12 horas a 24 horas. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado en un disolvente inerte o sin disolvente. Un agente de reducción adecuado se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, Fe, Sn o Zn. Una (R)-alquilsulfonilamida preferida es (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonilamida. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de entre -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente en el intervalo de entre -70 °C y 0 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 3 horas a 6 horas. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano; 1,4-dioxano; *N,N*-dimetilformamida; acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético.

Etapa 4B:

En esta Etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por desprotección y/o formación de sal de un compuesto de fórmula (XI) o (XII) en condiciones ácidas en un disolvente inerte usando un procedimiento de Journal of American Chemical Society, 1999, 121, 268-269 por D. Cogan y col. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación hidrógeno cloruro, hidrógeno bromuro, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador metálico, tal como catalizador paladio-carbono o catalizador de platino en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol y THF en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si fuera necesario, esta reducción puede realizarse a una presión en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm², preferentemente en el intervalo de 1 a 6 kg/cm². La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

Esquema 5:

Cuando R⁵ es alquilo(C₁-C₆), R⁶ es hidroxilo, R⁷ es flúor o cloro y R¹ y R² son los dos hidrógeno, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en la que X es flúor o cloro; y R' es alquilo.

Etapa 5A: Un compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse por reacción de formulación (reacción de sustitución electrófila aromática) a partir de un compuesto de fórmula (XV) con equivalentes de catión formilo, en un disolvente.

Los ejemplos de equivalentes de catión formilo incluyen una combinación de diclorometilalquil éter, tal como diclorometilmetiléter y diclorometil(*n*-butil) éter con ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio y tricloruro de aluminio (procedimiento de Rieche) y una combinación de oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y anhídrido trifluorometanosulfónico como reactivos de activación con N,N-dialquilformamidas, tales como N,N-dimetilformamida, N-metilformamida y N-metilformanilida como reactivos (procedimiento de Vilsmeier); y una combinación de hexametenotetramina (HMTA) con ácido trifluoroacético (procedimiento de Duff). Igualmente, no hay ninguna restricción particular en la naturaleza del catalizador usado y cualquier catalizador usado comúnmente en reacciones de este tipo pueden usarse aquí igualmente. Esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, éteres, tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o N,N-dialquilformamidas, acetonitrilo y ácido trifluoroacético. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre -78 °C y 200 °C, más preferentemente, entre -20 °C y 100 °C. El tiempo de reacción es, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

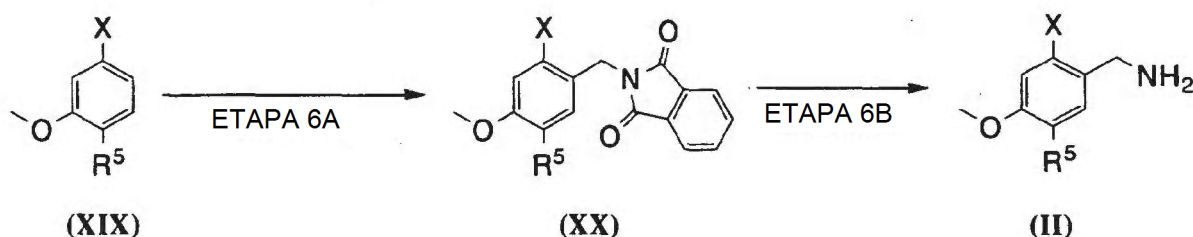
Etapa 5B: En esta etapa, un compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XVI) y una (R/S)-alquilsulfonamida adecuada, tal como se ha descrito en la etapa 4A.

Etapa 5C:

En esta etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVII) por el procedimiento descrito en la Etapa 4B anterior.

Esquema 6:

Cuando R^5 es alquilo(C₁-C₆), R^6 es metoxi, R^7 es halógeno y R^1 y R^2 son los dos hidrógeno, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en el que X es halógeno.

Etapa 6A:

En esta Etapa, el compuesto de fórmula (XX) puede prepararse por imidometilación (reacción de sustitución electrófila aromática) del compuesto de fórmula (XIX) con tricloroacetimidato de O-ftalimidometilo y una cantidad catalítica de triflato de trimetilsililo (TMSOTf) [Tetrahedron 60 (2004) 4773-4780] en un disolvente inerte. Los ejemplos de disolventes orgánicos inertes adecuados incluyen: éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo; N,N-

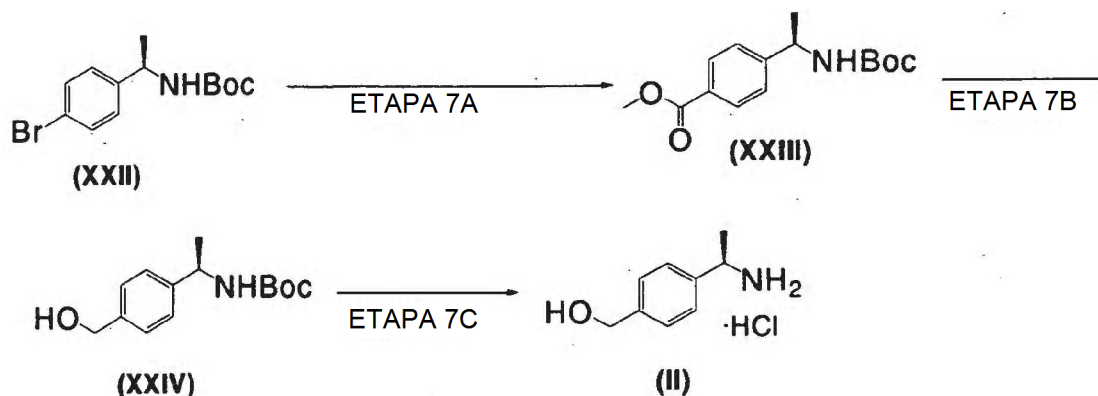
dialquilformamida, tal como N,N-dimetilformamida; o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de entre 20 °C y 150 °C, preferentemente en el intervalo de entre 20 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 10 minutos a 4 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

Etapa 6B:

- 5 En esta Etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por desprotección de un compuesto de fórmula (XX) en diversas condiciones, en un disolvente inerte usando un procedimiento de Protective Groups in Organic Synthesis (JOHN WILEY & SONS, Inc.) ; T. W. Greene y P. G. M. Wuts. Los ejemplos de agentes de desprotección adecuados se seleccionan entre, por ejemplo, pero sin limitación, hidrazina, fenilhidrazina y sulfuro sódico. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y soluciones ácidas, tales como solución clorhídrica, ácido acético. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 20 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 20 °C a 100 °C, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

15 Esquema 7:

Cuando R⁵ y R⁷ son los dos hidrógeno, R⁶ es hidroximetilo, R¹ es metilo y R² es hidrógeno, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



- Etapa 7A:** En esta Etapa, el compuesto de fórmula (XXIII) pueden prepararse por reacción de inserción de monóxido de carbono a partir del compuesto de fórmula (XXII) con monóxido de carbono y alcohol (por ejemplo, MeOH, EtOH) en presencia de catalizador y/o base, en un disolvente inerte. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: reactivos de paladio, tales como acetato de paladio o dibencilacetona paladio. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o trietilamina. Si se desea, esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un aditivo, tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina o 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP). La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona; nitrometano; DMF; sulfolano; DMSO; NMP; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; o éteres, tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores, tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo utilizado. Sin embargo, en general, se encuentra conveniente realizar la reacción a una temperatura de entre -20 °C y 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 50 °C a 80 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolventes empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, un periodo de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 10 horas, será normalmente suficiente.

Etapa 7B:

- 40 En esta Etapa, el compuesto de fórmula (XXIV) puede prepararse por reducción del compuesto de fórmula (XXIII) en presencia de un agente reductor y un catalizador, en un disolvente inerte. Un agente de reducción preferido se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), Fe, Sn o Zn. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de entre -78 °C y 150 °C, preferentemente en el intervalo de entre -70 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 3 horas a 6 horas. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; alcoholes,

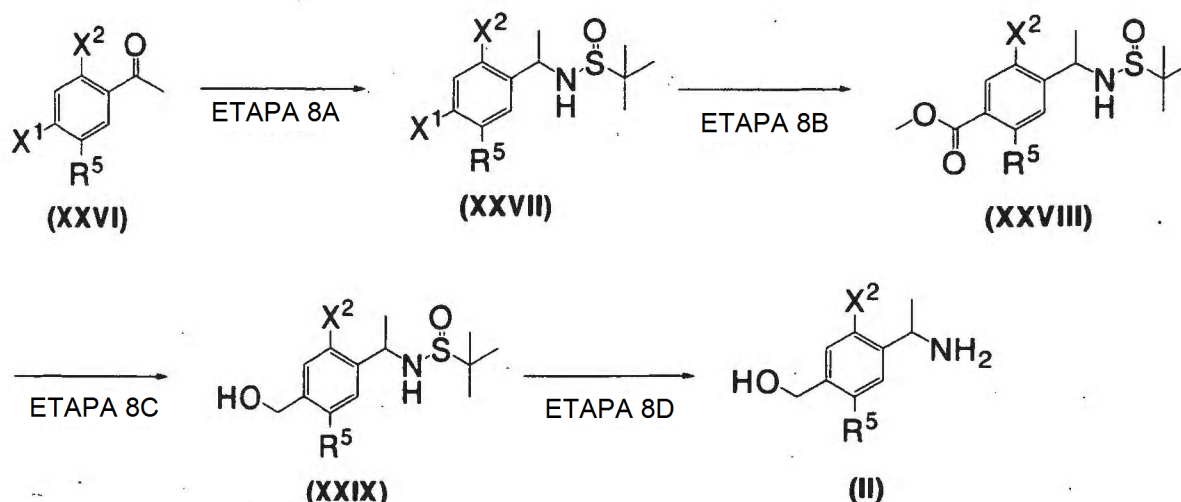
tales como metanol, etanol, 2-propanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; hidrocarburos, tales como hexano, benceno y tolueno.

Etapa 7C

- 5 En esta Etapa, el compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XXIV) por desprotección y/o formación de sal en diversas condiciones, en un disolvente inerte usando un procedimiento de Protective Groups in Organic Synthesis (JOHN WILEY & SONS, Inc.) ; T. W. Greene y P. G. M. Wuts. Las condiciones ácidas preferidas incluyen, por ejemplo, pero sin limitación cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -20 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

Esquema 8:

Cuando R⁵ es alquilo (C₁-C₆), R⁶ es hidroximetilo, R⁷ es flúor o cloro, R¹ es metilo y R² es hidrógeno, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en el que X¹ es bromo o yodo; y X² es flúor o cloro.

Etapa 8A:

En esta etapa, un compuesto de fórmula (XXVII) puede prepararse por reacción de aminación reductora de una sulfonamida con una cetona de fórmula (XXVI) por el procedimiento descrito en la Etapa 4A anterior.

Etapa 8B:

En esta etapa, un compuesto de fórmula (XXVIII) puede prepararse por reacción de inserción de monóxido de carbono de un compuesto de fórmula (XXVII) por el procedimiento descrito en la Etapa 7A anterior.

Etapa 8C:

En esta etapa, un compuesto de fórmula (XXIX) puede prepararse por reacción de reducción de un compuesto de fórmula (XXVIII) por el procedimiento descrito en la Etapa 7B anterior.

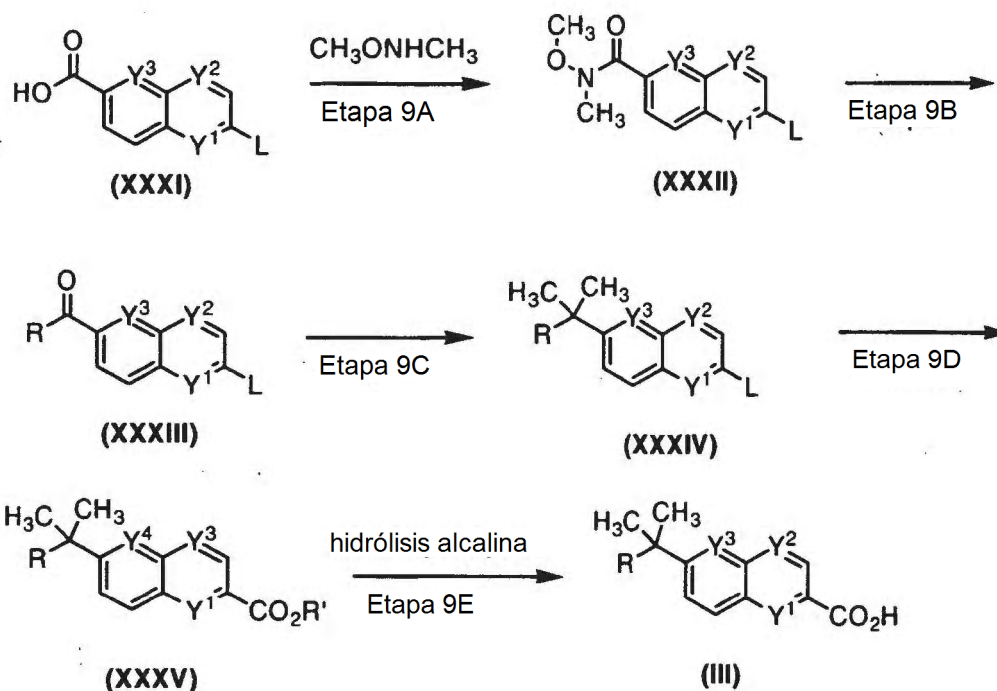
Etapa 8D:

En esta etapa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXIX) por el procedimiento descrito en la Etapa 4B anterior.

Los esquemas 9 a 15 proporcionan ejemplos de procedimientos útiles para la preparación de compuestos de fórmula (III).

Esquema 9:

Cuando R⁴ es un grupo 1,1-dimetilalquilo, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación:



en el que L es un grupo saliente adecuado; R es alquilo(C₁-C₃), opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₃); y R' es alquilo(C₁-C₆).

Etapa 9A: En esta Etapa, un compuesto de amida de fórmula (XXXII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXXI) por el mismo procedimiento que la Etapa 1A.

Etapa 9B:

En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XXXIII) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XXXII) con un reactivo organometálico R-M, en el que M es un metal, tal como litio o MgZ, en el que Z es un halógeno. R-M puede prepararse a partir de un compuesto de haluro de R. Por ejemplo, R-M, en el que M representa MgZ, puede generarse agitando Mg, R-Z, dibromoetano e I₂ a una temperatura en el intervalo de entre 30-80 °C. Esta reacción puede realizarse en presencia de un reactivo organometálico o un metal. Los ejemplos de reactivos organometálicos adecuados incluyen alquil-litios, tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio; aril-litios, tales como fenil-litio o litio-naftilida. Los ejemplos de metales adecuados incluyen magnesio. Los disolventes inertes preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF o 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 50 °C, preferentemente en el intervalo de -100 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 1 hora a 10 horas.

Etapa 9C: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XXXIV) puede prepararse por una reacción de alquilación de un compuesto de fórmula (XXXIII) con un reactivo de alquilación geminal en un disolvente inerte. Los ejemplos de reactivos de alquilación preferidos incluyen trialquilmetales, tales como trimetilaluminio, trietilaluminio; haluros de alquilmagnesio, tales como bromuro de metilmagnesio en presencia de un compuesto aditivo, tal como bromuro de litio; haluros de dialquiltitanio, tales como dicloruro de dimetiltitanio preparado mediante dimetilcinc y cloruro de titanio. Más preferentemente, el agente de alquilación es dicloruro de dimetiltitanio. Los ejemplos de disolventes inertes preferidos para la reacción incluyen hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF y 1,4-dioxano; hidrocarburos, tales como *n*-hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de entre -100 y 200 °C, preferentemente en el intervalo de entre -40 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 1 hora a 10 horas.

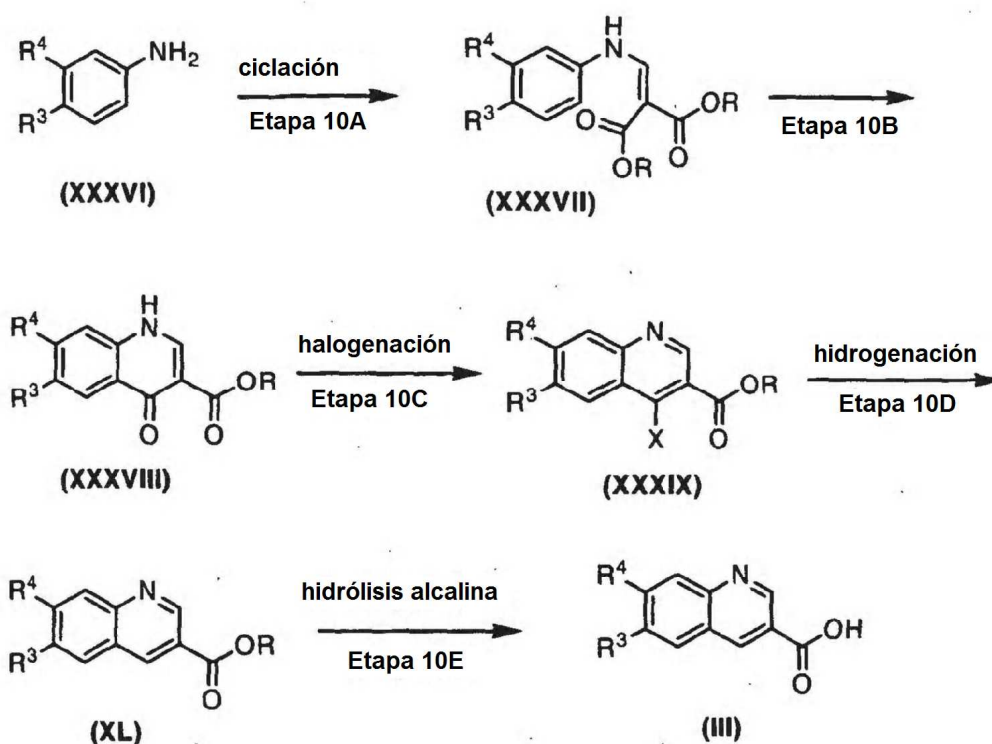
Etapa 9D: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XXXV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXXIV) por el mismo procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3A.

Etapa 9E: En esta Etapa, un compuesto de ácido de fórmula (III) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXXV) en un disolvente. La hidrólisis puede realizarse por procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas en presencia de agua. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol o etilenglicol; éteres, tales como

THF, DME o 1,4-dioxano; amidas, tales como DMF o hexametilfosforictriamida; o sulfóxidos, tales como DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -20 a 100 °C, normalmente entre 20 °C y 65 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas. La hidrólisis también puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácido sulfónicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico; *p*-toluenosulfonato de piridinio; y ácidos carboxílicos, tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxano; amidas, tales como DMF y hexametilfosforictriamida; y sulfóxidos, tales como DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre -20 y 100 °C, normalmente entre 20 °C y 65 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

Esquema 10:

Cuando Y^2 es N e Y^1 e Y^2 son los dos CH, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en el que R es alquilo (C_1-C_6); y X es halógeno, preferentemente cloro.

Etapa 10A: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XXXVII) puede prepararse por acilación N-sustituida de un compuesto de fórmula (XXXVI) con alcoximetilenomalonato de dialquilo en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 150 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 3 horas.

Etapa 10B: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XXXVIII) puede prepararse por ciclación térmica de un compuesto de fórmula (XXXVII) en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen éteres, tales como fenil éter. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 200 a 300 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 250 °C durante 30 minutos a 5 horas. (Journal of Medicinal chemistry, 1998, Vol 41, N° 25.)

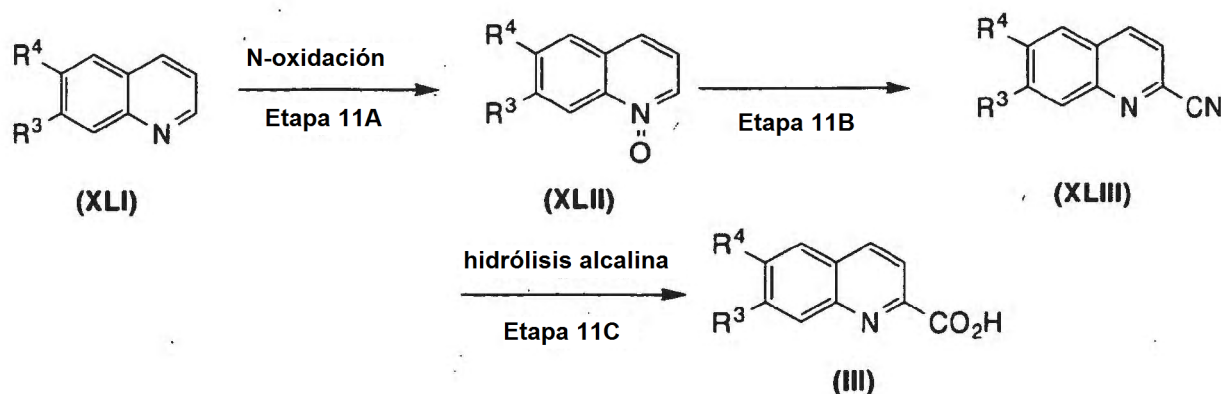
Etapa 10C: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XXXIX) puede prepararse por halogenación de un compuesto de fórmula (XXXVIII). La reacción se realiza en condiciones de halogenación con un reactivo en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF, 1,4-dioxano, DMF, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético. Los ejemplos de reactivos de halogenación adecuados incluyen oxihaluros de fósforo, tales como oxicloruro de fósforo y oxibromuro de fósforo. La reacción puede realizarse a una temperatura en entre 0 °C y 200 °C, más preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de 30 minutos a 6 horas, será normalmente suficiente.

Etapa 10D: En esta Etapa, un compuesto deshalogenado de fórmula (XL) puede prepararse por hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXXIX) en un disolvente. La reacción de hidrogenación se realiza en, por ejemplo, condiciones de hidrogenólisis conocidas en presencia de un catalizador metálico en un atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno, tales como ácido fórmico o formiato amónico en un disolvente inerte a la reacción. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de trietilamina. Los reactivos preferidos se seleccionan entre, por ejemplo, catalizadores de níquel, tales como níquel Raney, paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, platino-carbono, rutenio-carbono, rodio-óxido de aluminio, rodio-cloruro de tris[trifenilfosfina]. Los ejemplos de disolventes de reacción adecuados, acuosos o no acuosos, inertes incluyen alcoholes, tales como MeOH, EtOH; éteres, tales como THF o 1,4-dioxano; acetona; dimetil-formamida; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; y ácido acético o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de entre 20 °C y 100 °C, preferentemente en el intervalo de 20 °C a 60 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 10 minutos a 48 horas, preferentemente 30 minutos a 24 horas. Esta reacción puede realizarse en un atmósfera de hidrógeno a una presión que varía de 1 a 100 atm, preferentemente de 1 a 10 atm. Las condiciones preferidas comprenden el uso de paladio al 5 o 10%-carbono a temperatura ambiente de 1 a 24 horas, en una atmósfera de hidrógeno usando un globo.

Etapa 10E: En esta Etapa, un compuesto de ácido de fórmula (III) puede prepararse por hidrólisis del compuesto de fórmula (XL) en un disolvente por el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 9E.

Esquema 11:

Cuando Y^1 es N, Y^2 es CH e Y^3 es CH, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



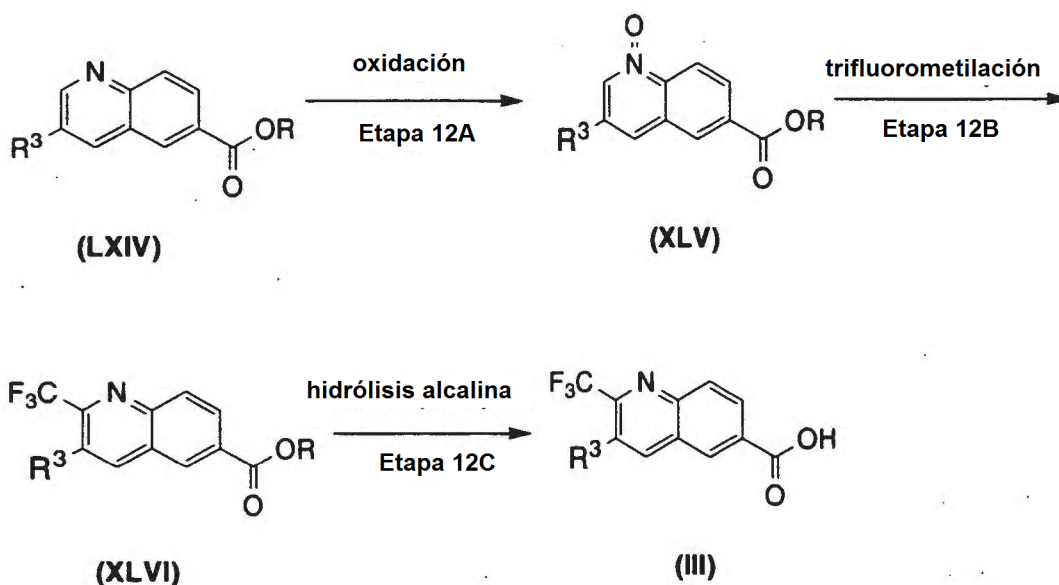
Etapa 11A: En esta Etapa, un compuesto de N-óxido de fórmula (XLII) puede prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula (XLI) en un disolvente inerte a la reacción. La reacción de oxidación puede realizarse en ausencia o presencia de un agente aditivo en un disolvente inerte a la reacción. Son ejemplos de reactivos de oxidación preferidos ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno y ácido peracético. Los ejemplos de disolventes de reacción inertes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, ácido acético y agua o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de 0 °C a 250 °C, más preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferentemente de 20 minutos a 6 horas. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. Asimismo, no existe restricción particular en la naturaleza del catalizador usado y puede usarse de igual forma cualquier catalizador usado comúnmente en reacciones de este tipo. Los ejemplos de dichos catalizadores incluyen metiltroxorenio (VII), ácido túngstico y tungstato sódico deshidrato.

Etapa 11B: En esta Etapa, un compuesto de ciano de fórmula (XLIII) puede prepararse por cianación de un compuesto de fórmula (XLII) en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de reactivos de cianación preferidos incluyen trimetilsilanocarbonitrilo (TMSCN), la combinación de trimetilclorosilano y cianuro sódico, y la combinación de agentes de acilación, tales como cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo con trimetilsilanocarbonitrilo (TMSCN). Un agente de cianación preferido es trimetilsilanocarbonitrilo (TMSCN) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción inertes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, DMF, DMSO o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de 0 °C a 250 °C, más preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

Etapa 11C: En esta Etapa, un compuesto ácido de fórmula (III) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de ciano de fórmula (XLIII) en un disolvente. La hidrólisis puede realizarse por procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis puede realizarse en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxano; amidas, tales como DMF y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos, tales como DMSO. Son disolventes preferidos MeOH, EtOH, propanol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF y DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre -20 y 150 °C, normalmente entre 20 °C y 100 °C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

Esquema 12:

Cuando Y^3 es N, Y^1 e Y^2 son CH y R^4 es trifluorometilo, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en el que R es alquilo(C_1 - C_6).

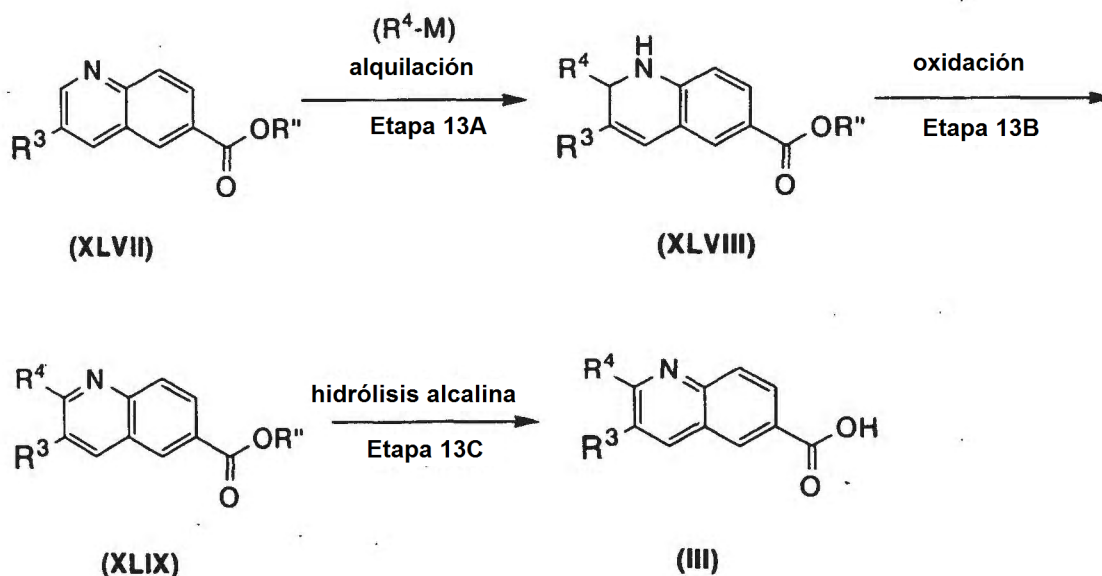
Etapa 12A: En esta Etapa, un compuesto de N-óxido de fórmula (XLV) puede prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula (XLIV) en un disolvente por el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 11 A.

Etapa 12B: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XLVI) puede prepararse por trifluorometilación de un compuesto de fórmula (XLV) en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de reactivos de trifluorometilación preferidos incluyen la combinación de trifluorometiltrimetilsilano ($TMSCF_3$) y reactivos iniciadores. Los ejemplos de reactivos iniciadores catalíticos preferidos incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de cesio, acetato de litio, acetato sódico, acetato potásico, tetrabutylacetato amónico, pivalato de litio, benzoato de litio, *t*-butóxido potásico, *t*-butóxido sódico. Los ejemplos de disolventes de reacción inertes preferidos incluyen hidrocarburos, tales como hexano, benceno, tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, EtOAc, DMF, DMSO o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -78 °C a 200 °C, más preferentemente en el intervalo de -78 °C a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferentemente entre 20 minutos y 24 horas.

Etapa 12C: En esta Etapa, un compuesto de ácido de fórmula (III) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XLVI) en un disolvente por el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 9E.

Esquema 13:

Cuando Y^3 es N e Y^1 e Y^2 son CH, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en el que R'' es alquilo (C_1-C_6) o bencilo; y M es un metal, tal como litio o MgX , en el que X es hidrógeno o halógeno.

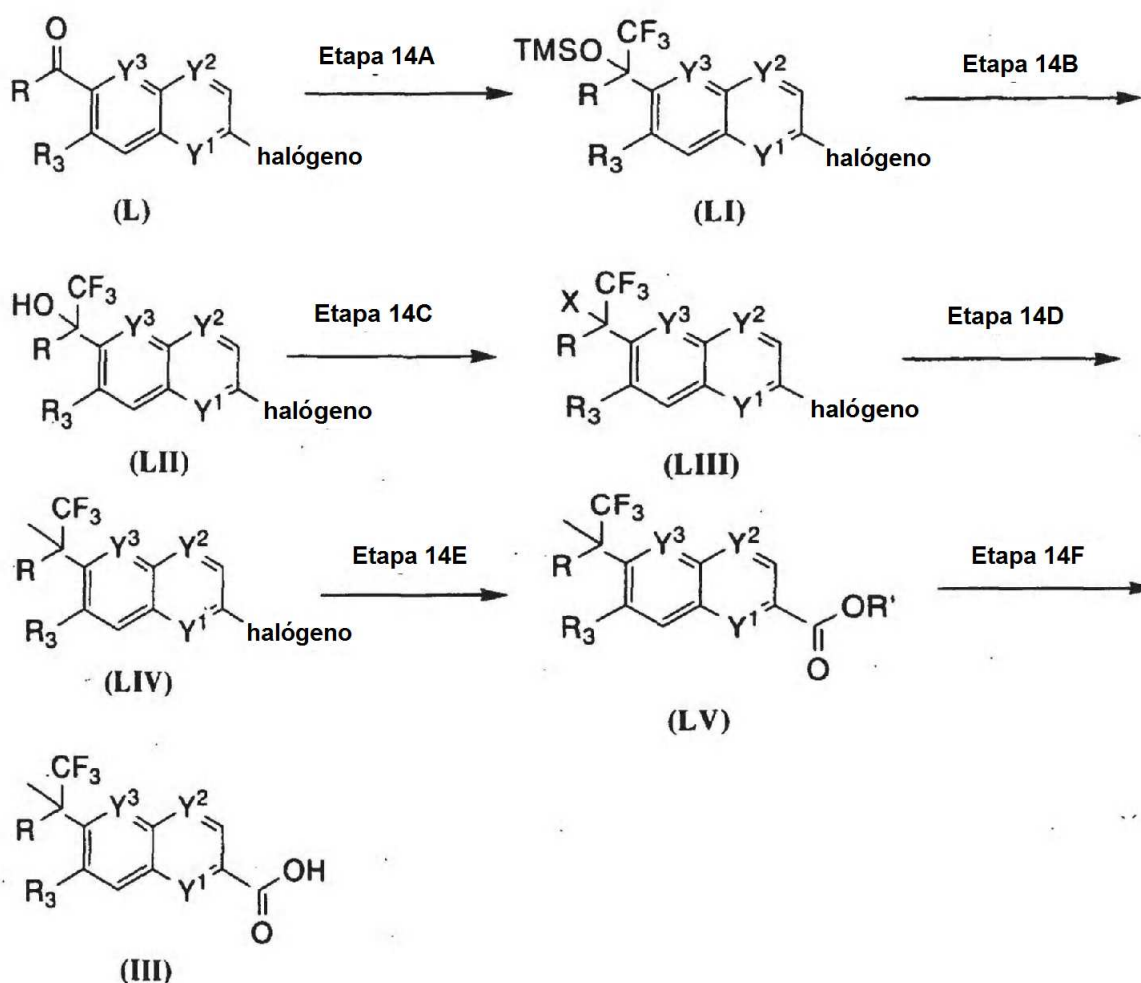
Etapa 13A: En esta Etapa, un compuesto de 1,2-dihidroquinolina de fórmula (XLVIII) puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula (XLVII) en un disolvente inerte a la reacción. El compuesto organometálico de fórmula R^4-M puede prepararse por reacción de un compuesto de haluro de R^4 , en el que R^4 es alquilo. M representa un metal, tal como litio o MgX , en el que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como, flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos de reactivos organometálicos adecuados en alquil-litios, tales como metil-litio, *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio Y *terc*-butil-litio; aril-litios, tales como fenil-litio y naftiluro de litio; haluro de alquilmagnesio, tal como haluro de metilmagnesio, haluro de isopropilmagnesio y haluro de *t*-butilmagnesio; haluro de arilmagnesio, tal como haluro de fenilmagnesio. Los ejemplos de disolventes de reacción inertes preferidos incluyen hidrocarburos, tales como hexano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF y 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 a 100 $^{\circ}C$, preferentemente en el intervalo de -100 $^{\circ}C$, a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Etapa 13B: En esta Etapa, un compuesto de fórmula (XLIX) puede prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula (XLVIII) en un disolvente. Los ejemplos de agentes de oxidación adecuados incluyen reactivos de Cr , tales como trióxido de cromo (CrO_3), cromato potásico (K_2CrO_4), dicromato potásico ($K_2Cr_2O_7$); reactivos de Mn , tales como dióxido de manganeso (MnO_2), permanganato potásico ($KMnO_4$); reactivos de quinina, tales como 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona (*p*-cloranilo), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ); y oxidación al aire. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF, 1,4-dioxano, acetona, DMF, acetonitrilo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, DCM, dicloroetano, cloroformo), agua; o mezclas de los mismos. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo utilizado. Sin embargo, en general, se encuentra conveniente realizar la reacción a una temperatura de entre -78 $^{\circ}C$ y 100 $^{\circ}C$, más preferentemente de aproximadamente -60 $^{\circ}C$ a 60 $^{\circ}C$. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolventes empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, un periodo de 1 minuto a 24 horas, más preferentemente de 30 minutos a 12 horas, será normalmente suficiente.

Etapa 13C: En esta Etapa, un compuesto de ácido de fórmula (III) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XLIX) en un disolvente por el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 9E.

Esquema 14

Cuando R^4 es 1-metil-1-trifluorometilalquilo, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento que se ilustra a continuación.



en el que R es alquilo(C₁-C₃); y X es halógeno, O-mesilato, O-tosilato u O-triflato; y R' es alquilo(C₁-C₆).

Etapa 14A

En esta Etapa, un compuesto de fórmula (LI) puede prepararse por trifluorometilación nucleófila de un compuesto de fórmula (L) en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de reactivos de trifluorometilación incluyen la combinación de trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) y reactivos iniciadores. Los ejemplos de reactivos iniciadores catalíticos preferidos incluyen fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), fluoruro de cesio (CsF), acetato de litio (AcOLi), acetato sódico (AcONa), acetato potásico (AcOK), tetrabutilacetato amónico (AcO-nNBu₄), pivalato de litio (t-BuCO₂Li), litio benzoato (PhCO₂Li), t-butoxido potásico (KO-tBu) y t-butoxido sódico (NaO-tBu). Los ejemplos de disolventes de reacción inertes preferidos incluyen hidrocarburos, tales como hexano, benceno, tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres; tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano y dioxano; acetonitrilo; acetato de etilo; N,N-dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -78 °C a 200 °C, más preferentemente en el intervalo de -78 °C a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

Etapa 14B

En esta Etapa, un compuesto de fórmula (LII) puede prepararse por desprotección de un compuesto de fórmula (LI) en diversas condiciones en un disolvente inerte usando un procedimiento de Protective Groups in Organic Synthesis (JOHN WILEY & SONS, Inc.); T. W. Greene y P. G. M. Wuts. Los ejemplos de agentes de desprotección adecuados se seleccionan entre, por ejemplo, pero sin limitación, condiciones ácidas usando ácido clorhídrico, ácido cítrico, fluoruro de hidrógeno (HF) o ácido poliestirensulfónico, fluoruro de tetraamonio, tal como fluoruro de tetrabutilamonio y condiciones básicas usando carbonato potásico. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; acetonitrilo; dimetilsulfóxido; N,N-dimetilformamida; hidrocarburos, tales como n-hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 20 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de

20 °C a 100 °C, pero si fuera necesario, pueden usarse temperaturas inferiores o superiores. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 20 minutos a 24 horas.

Etapas 14C

- 5 En esta Etapa, un compuesto de fórmula (LIII) puede prepararse por halogenación, O-mesilación, O-tosilación y O-triflato de un compuesto de fórmula (LII) en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente.

10 La reacción de halogenación puede realizarse usando un reactivo de halogenación en un disolvente inerte o sin disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano; 1,4-dioxano; N,N-dimetilformamida; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético. Los ejemplos de reactivos de halogenación adecuados incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxihaluro de fósforo, tal como oxicloruro de fósforo y oxibromuro de fósforo y ácidos de Lewis, tales como cloruro de titanio, cloruro de estaño y cloruro de aluminio. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre -78 °C y 200 °C, más preferentemente de -20 °C a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 10 días, más preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

15 Las reacciones de O-mesilación, O-tosilación y O-triflato pueden realizarse por la reacción de reactivos de O-activación con un compuesto de fórmula (LII), en presencia de una base en un disolvente inerte o sin disolvente. Los ejemplos de reactivos de O-activación incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo y ácido trifluorometanosulfónico anhídrido. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen alquil-litio, tal como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio y *terc*-butil-litio; *t*-butóxido potásico y *t*-butóxido sódico (NaO-*t*Bu); trietilamina, diisopropil-etilamina, 4-dimetilaminopiridina y piridina. Los ejemplos de disolventes de reacción inertes preferidos incluyen hidrocarburos, tales como hexano, benceno, tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres; tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano y dioxano; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre -78 °C y 150 °C, más preferentemente de -78 °C a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 días, más preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

Etapas 14D

30 En esta Etapa, un compuesto de fórmula (LIV) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (LIII) con un reactivo de alquilación en un disolvente inerte. Los ejemplos de agentes de alquilación preferidos incluyen trialquilmetales, tales como trimetilaluminio, trietilaluminio; y haluros de alquilmagnesio, tales como bromuro de metilmagnesio, en presencia de un compuesto aditivo, tal como bromuro de litio; o haluros de dialquiltitanio, tales como dicloruro de dimetiltitanio, preparado mediante dimetilcinc y cloruro de titanio; y es el más preferente trimetilaluminio. Los ejemplos de disolventes inertes preferidos para la reacción incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; hidrocarburos, tales como *n*-hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de entre -100 °C y 200 °C, preferentemente en el intervalo de entre -40 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Etapas 14E

40 En esta Etapa, un compuesto de fórmula (LV) puede prepararse mediante una reacción de inserción de alcóxicarbonilo de un compuesto de fórmula (LIV) en un disolvente, por el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 9D.

Etapas 14F

En esta Etapa, un compuesto de ácido de fórmula (III) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (LV) en un disolvente por el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 9E.

45 Los diversos procedimientos generales descritos anteriormente pueden ser útiles para la introducción de los grupos deseados en cualquier etapa en la formación por etapas del compuesto requerido y se apreciará que esos procedimientos generales pueden combinarse de diferentes maneras en dichos procedimientos multietapa. La secuencia de las reacciones en procedimientos multietapa debe escogerse por supuesto de manera que las condiciones de reacción usadas no afecten grupos en la molécula, que se deseen en el producto final. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por un experto en la materia mediante experimentos de rutina.

Procedimiento para evaluar actividades biológicas

Ensayo de antagonistas de VR1 humano

La actividad antagonista de VR1 puede determinarse por el ensayo de formación de imágenes de Ca²⁺ usando

células de alta expresión de VR1 humano. Las células con alta expresión de receptores VR1 humanos se pueden obtener por diferentes procedimientos convencionales. Un procedimiento convencional es la clonación a partir de ganglio de raíz dorsal (GRD) humano o riñón de acuerdo con procedimientos tales como los descritos en el artículo de revista; Nature, 389, págs 816-824, 1997. Como alternativa, también se conocen y se han publicado en artículos de revista queratinocitos humanos con alta expresión de receptores VR1 (Biochemical and Biophysical Research Communications, 291, págs 124-129, 2002). En este artículo, queratinocitos humanos demostraron un aumento de Ca^{2+} intracelular mediado por VR1 por la adición de capsaicina. Además, también se dispone del procedimiento para regular positivamente el gen VR1 humano, que normalmente es un gen silencioso o no produce un nivel detectable de receptores VR1, para obtener células apropiadas. Dicho procedimiento de modificación genética se describió con detalle; Nat. Biotechnol., 19, págs 440-445, 2001.

Las células que expresan receptores VR1 humanos se mantuvieron en matraces de cultivo a 37 °C en un medio que contenía un 5% de CO_2 hasta el uso en el ensayo. El ensayo de formación de imágenes de Ca^{2+} intracelular para determinar las actividades antagonistas de VR1 se realizaron por los siguientes procedimientos.

Se retiró el medio de cultivo del matraz y se añadió indicador de calcio fluorescente fura-2/AM al matraz a una concentración de 5 μM en el medio. El matraz se puso en una incubadora de CO_2 y se incubó durante 1 hora. Después, las células que expresaban los receptores VR1 humanos se separaron del matraz seguido de lavado con solución salina tamponada con fosfato, PBS(-) y se resuspendieron en tampón de ensayo. Se añadió una alícuota de 80 μl de suspensión celular ($3,75 \times 10^5$ células/ml) a la placa de ensayo y las células se centrifugaron con una centrifuga (950 rpm, 20 °C, 3 minutos).

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron en el ensayo de antagonista de VR1 humano descrito anteriormente. Los valores de concentración de inhibición del 50% (CI_{50}) se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1

Ejemplo	CI_{50} (nM)		Ejemplo N°	CI_{50} (nM)
A1	93,5		D6	No ensayado
A2	34,2		D7	31,9
B1	590		D8	434
C1	No ensayado		D9	No ensayado
C2	667		D10	311
D1	74,1		D11	501
D2	176		D12	181
D3	403		D13	31,8
D4	270		D14	65,5
D5	331		D15	254
			Capsacepina (control)	237-455

Ensayo de estimulación con capsaicina

Los cambios inducidos por capsaicina en la concentración de calcio intracelular se supervisaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de formación de imágenes fluorométrico. La suspensión celular en tampón de Krebs-Ringer HEPES (KRH) (NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, MgSO_4 1 mM, CaCl_2 1,8 mM, D-Glucosa 11 mM, HEPES 25 mM, Na_2HPO_4 0,96 mM, pH 7,3) se preincubó con concentraciones variables de los compuestos de ensayo o tampón KRH (control de tampón) durante 15 minutos a temperatura ambiente y en condiciones de oscuridad. Después se añadió automáticamente la solución de capsaicina, que proporciona una concentración 300 nM en la mezcla de ensayo, a la placa de ensayo por el FDSS 6000.

Ensayo de estimulación con ácido

Los cambios inducidos por ácido en la concentración de calcio intracelular se supervisaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de formación de imágenes fluorométrico. La suspensión celular en tampón de reposo (HBSS suplementado con HEPES 10 mM, pH 7,4) se preincubó con concentraciones variables de los compuestos de ensayo o tampón de reposo (control de tampón) durante 15 minutos a temperatura ambiente en

condiciones de oscuridad. A las células se les añadió automáticamente la solución estimuladora (HBSS suplementado con MES, tampón de ensayo final pH 5,8) por el FDSS 6000. Los valores de CI_{50} de los antagonistas de VR1 se determinaron a partir de la mitad del aumento demostrado por las muestras de control de tampón después de la estimulación con ácido.

5 **Determinación de la actividad antagonista**

La supervisión de los cambios en las señales de fluorescencia ($\lambda_{ex} = 340 \text{ nm} / 380 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 510 - 520 \text{ nm}$) se inició 1 minuto antes de la adición de solución de capsaicina o tampón ácido y se continuó durante 5 minutos. Los valores de CI_{50} de los antagonistas de VR1 se determinaron a partir de la mitad del aumento demostrado por las muestras de control de tampón después de la estimulación con agonista.

10 **Ensayo de agonista de VR1 humano**

Las células que expresan receptores VR1 humanos se mantuvieron en el matraz de cultivo a 37°C en un medio que contenía un 5% de CO_2 hasta su uso en el ensayo. El ensayo de formación de imágenes de Ca^{2+} intracelular para determinar las actividades agonistas de VR1 se realizaron mediante los siguientes procedimientos. Se retiró el medio de cultivo del matraz y se añadió indicador de calcio fluorescente fura-2/AM al matraz a una concentración de 5 μM en el medio. El matraz se puso en una incubadora de CO_2 y se incubó durante 1 hora. Después, las células que expresaban los receptores VR1 humanos se separaron del matraz seguido de lavado con solución salina tamponada con fosfato, PBS(-) y se resuspendieron en tampón de Krebs-Ringer HEPES (KRH): NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, MgSO_4 1 mM, CaCl_2 1,8 mM, D-Glucosa 11 mM, HEPES 25 mM, Na_2HPO_4 0,96 mM, pH 7,3

Ensayo en formato de 96 pocillos

Los cambios inducidos por el compuesto de ensayo en la concentración de calcio intracelular se supervisaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de formación de imágenes fluorométrico. Se distribuyó una alícuota de 80 μl de suspensión celular ($3,75 \times 10^5$ células/ml) en tampón KRH en la placa de 96 pocillos, y después esta placa de ensayo se puso en el FDSS6000. Finalmente, se añadieron automáticamente 20 μl de concentraciones variables de los compuestos de ensayo o tampón KRH (control de tampón) o capsaicina 1 μM (control de respuesta máxima) a la placa de ensayo por el FDSS 6000.

Ensayo en formato de 384 pocillos

Una alícuota de 30 μl de suspensión celular (8×10^5 células/ml) en tampón KRH se distribuyó en la placa de 384 pocillos, y después esta placa de ensayo se puso en el FDSS6000. Finalmente, se añadieron automáticamente 15 μl de concentraciones variables de los compuestos de ensayo o tampón KRH (control de tampón) o capsaicina 2 μM (control de respuesta máxima) a la placa de ensayo por el FDSS 6000.

Determinación de actividad agonista

La supervisión de los cambios en las señales de fluorescencia ($\lambda_{ex} = 340 \text{ nm} / 380 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 510 - 520 \text{ nm}$) se inició 1 minuto (formato de 96 pocillos) o 15 segundos (formato de 384 pocillos) antes de la adición de compuestos de ensayo y se continuó durante 5 minutos. Los valores de CE_{50} de los compuestos se determinaron a partir de la respuesta máxima de los compuestos de ensayo. Los valores de $E_{\text{máx}}$ se determinaron como un porcentaje de la respuesta inducida por capsaicina 1 μM (formato de 96 pocillos) o 2 μM (formato de 384 pocillos).

Modelo de lesión de constricción crónica (modelo LCC)

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (270-300 g; B.W., Charles River, Tsukuba, Japón). La operación de lesión de constricción crónica (LCC) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Bennett y Xie (Bennett, G.J. y Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988). En resumen, los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (64,8 mg/kg, i.p.) y se expuso el nervio ciático común izquierdo a nivel de la parte media del muslo por disección roma a través del bíceps femoral. La zona próxima a la trifurcación ciática se liberó del tejido adherente y se pusieron 4 ligaduras (seda 4-0) de forma suelta alrededor con un espacio de aproximadamente 1 mm. Se realizó una operación simulada igual a la cirugía LCC con la excepción de la ligadura del nervio ciático. Dos semanas después de la cirugía, se evaluó la alodinia mecánica por aplicación de filamentos de von Fray (FVF) en la superficie plantar de la pata trasera. La mínima cantidad de fuerza de FVF necesaria para inducir una respuesta se registró como umbral de retirada de la pata (HRP). El ensayo de FVF se realizó 0,5, 1 y 2 horas después de la dosificación. Los datos experimentales se analizaron usando el ensayo de Kruskal-Wallis seguido de un ensayo de Dunn para comparaciones múltiples o un ensayo U de Mann Whitney para comparación por parejas.

50 **Modelo de OA inducida por mono-yodoacetato (MIA)**

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley de 6 semanas de edad, macho (SD, Japan SLC o Charles River Japón) con pentobarbital. El sitio de la inyección (rodilla) de MIA se aceitó y se limpió con EtOH al 70%. Se inyectaron veinticinco μl de solución de MIA o solución salina en la articulación de la rodilla derecha usando una aguja 29G. El efecto de la lesión en la articulación sobre la distribución de peso a través de la rodilla derecha (lesionada) e

izquierda (no tratada) se evaluó usando un aparato de ensayo de incapacitancia (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido). La fuerza ejercida por cada miembro trasero se midió en gramos. El déficit de soporte de peso (SP) se determinó por una diferencia del peso cargado en cada pata. Las ratas se entrenaron para medir el SP una vez por semana hasta 20 días después de la inyección de MIA. Los efectos analgésicos de los compuestos se midieron 21 días después de la inyección de MIA. Antes de la administración del compuesto, se midió el "valor previo" del déficit de SP. Después de la administración de los compuestos, se determinó la atenuación de los déficits de SP como efectos analgésicos.

Hiperalgesia mecánica y térmica inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en ratas

Hiperalgesia térmica

- 10 Se usaron ratas SD de 6 semanas edad, macho. Se inyectó adyuvante completo de Freund (CFA, 300 µg de H37RA de *Mycobacterium tuberculosis* (Difco, MI) en 100 µl de parafina líquida (Wako, Osaka, Japón)) en la superficie plantar de las patas traseras de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, se determinó la hiperalgesia térmica por el procedimiento descrito previamente (Hargreaves y col., 1988) usando el aparato de ensayo plantar (Ugo-Basil, Varese, Italia). Las ratas se adaptaron al medio de ensayo durante al menos 15 minutos antes de cualquier estimulación. Se aplicó calor radiante a la superficie plantar de la pata trasera y se determinaron las latencias de retirada de la pata (LRP, segundos). La intensidad de calor radiante se ajustó para producir la LRP estable de 10 a 15 segundos. El compuesto de ensayo se administró en un volumen de 0,5 ml por 100 g de peso corporal. La LRP se midió 1, 3 o 5 horas después de la administración del fármaco.

Hiperalgesia mecánica

- 20 Se usaron ratas SD de 4 semanas de edad, macho. Se inyectó CFA (300 µg de H37RA de *Mycobacterium tuberculosis* (Difco, MI) en 100 µl de parafina líquida (Wako, Osaka, Japón)) en la superficie plantar de las patas traseras de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, se ensayó la hiperalgesia mecánica midiendo el umbral de retirada de la pata (URP, gramos) con presión usando el medidor de analgesia (Ugo-Basil, Varese, Italia). Los animales se sujetaron suavemente y se aplicó una presión creciente de forma continua en la superficie dorsal de una pata trasera mediante una punta de plástico. Se determinó la presión necesaria para inducir la retirada de la pata. El compuesto de ensayo se administró en un volumen de 0,5 ml por 100 g de peso corporal. El URP se midió 1, 3 o 5 horas después de la administración del fármaco.

Ensayo de infiltración en membrana artificial paralela (EIMAP)

- 30 Los experimentos se realizaron en placas aceptoras y donadoras de 96 pocillos. Dicho sistema de 96 pocillos se describió en Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, Nº 7, 1007-1010. Como material de membrana artificial se usaron fosfatidilcolina al 4% y ácido esteárico al 1% en dodecano. La placa aceptora (placa de filtro hidrófoba de 96 pocillos (MAIP N45, Millipore)) se preparó añadiendo 5 µl de material de membrana artificial sobre el filtro y la placa se rellenó con 250 µl de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) tamponada con ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) (pH 6,5). La placa donadora (Transport Receiver Plate (MATRNPS50, Millipore)) se rellenó con 300 µl de HBSS tamponada con MES (pH 6,5) que contenía una concentración 10 µM de los compuestos de ensayo. La placa aceptora se puso sobre la placa donadora para formar un "sándwich" y se incubó a 30 °C durante 2,5 horas. Después del periodo de incubación, se analizaron el aceptor, el donador y la solución donadora inicial (referencia) mediante CL-EM/EM. Los datos se presentaron como el valor de permeabilidad eficaz en cm X 10⁶/s y el valor de retención de la membrana.

Unión de dofetilida humana

- 40 Puede suspenderse una pasta celular de células HEK-293 que expresan el producto HERG en un volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25 °C con HCl 2 M que contiene MgCl₂ 1 mM y KCl 10 mM. Las células se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (a la potencia máxima durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000 g durante 20 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó una vez más de la misma manera. El sobrenadante resultante se desechó y el sedimento final se resuspendió (volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM) y se homogeneizó a la potencia máxima durante 20 segundos. Se extrajeron alícuotas del homogeneizado de membrana y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Se usó una alícuota para la determinación de la concentración de proteína, usando un Kit Rápido de Ensayo de Proteínas y el lector de placas ARVO SX (Wallac). En todas las manipulaciones, la solución madre y el equipo se mantuvieron en hielo durante todo el tiempo. Para los ensayos de saturación, los experimentos se realizaron en un volumen total de 200 µl. La saturación se determinó incubando 20 µl de [³H]-dofetilida y 160 µl de homogeneizados de membrana (20-30 µg de proteína por pocillo) durante 60 minutos a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida 10 µM a concentraciones finales (20 µl) para la unión total o no específica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron por filtración al vacío rápido sobre papeles de filtro de fibra de vidrio humedecidos con polieterimida (PEI) usando un recolector de células Skatron seguido de dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25 °C). La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento de centello de líquidos usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competición, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos como

diluciones de 4 puntos en formato semi-log. Todas las diluciones se realizaron primero en DMSO y después se transfirieron a tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25 °C) que contenía MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM de forma que la concentración final de DMSO fuera igual al 1%. Los compuestos se distribuyeron por triplicado en placas de ensayo (4 µl). Se prepararon pocillos de unión total y de unión no específica en 6 pocillos como vehículo y dofetilida 10 µM a la concentración final, respectivamente. El radioligando se preparó a una concentración final 5,6x y esta solución se añadió a cada pocillo (36 µl). El ensayo se inició por la adición de perlas de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) YSi poli-L-lisina (50 µl, 1 mg/pocillo) y membranas (110 µl, 20 µg/pocillo). La incubación se continuó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante 3 horas más a temperatura ambiente para que sedimentaran las perlas. La radiactividad unida al receptor se cuantificó contando con el contador de placas Wallac MicroBeta.

Ensayo de I_{HERG}

Para el estudio espectrofisiológico se usaron células HEK 293, que expresan de forma estable el canal de potasio HERG. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK puede encontrarse en otras partes (Z. Zhou y col., 1998, Biophysical Journal, 74, págs 230-241). Antes del día del experimento, las células se recogieron a partir de matraces de cultivo y se cultivaron en cubreobjetos de vidrio en Medio Esencial Mínimo (MEM) convencional con un 10% de Suero Bovino Fetal (FCS). Las células cultivadas se almacenaron en una incubadora a 37 °C mantenida en una atmósfera de 95% de O₂/5% de CO₂. Las células se estudiaron entre 15 y 28 horas después de la recolección.

Las corrientes de HERG se estudiaron usando técnicas de pinzamiento de voltaje convencionales en el modo de célula entera. Durante el experimento, las células se superfundieron con una solución externa convencional de la siguiente composición (mM). NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Los registros de célula entera se realizaron usando un amplificador de pinzamiento de voltaje y pipetas de pinzamiento de voltaje que tienen una resistencia de 1-3 M Ohm cuando se rellenan con la solución de patrón interno de la siguiente composición (mM) KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Solo se aceptaron para la experimentación adicional las células con resistencias de acceso inferiores a 15 MΩ y resistencias de sellado > 1GΩ. Se aplicó una compensación de resistencia en serie hasta un máximo del 80%. No se realizó la resta por fugas. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía del tamaño de las corrientes registradas y el nivel de compensación de resistencias en serie que puede usarse de forma segura. Después de conseguir la configuración en célula entera y de que pasara un tiempo suficiente para la diálisis de células con solución de pipeta (>5 min), se aplicó un protocolo de voltaje convencional a la célula para inducir corrientes de membrana. Este protocolo de voltaje es como se indica a continuación. La membrana se despolarizó desde un potencial de mantenimiento de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. Esto se continuó por una rampa de voltaje descendente (velocidad 0,5 mV ms⁻¹) de nuevo hasta el potencial de mantenimiento. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula de forma continua a lo largo de todo el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima inducida de aproximadamente -40 mV durante la rampa. Una vez que se obtuvieron respuestas estables a la corriente inducida en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la solución de patrón externa) durante 10-20 minutos por una bomba peristáltica. Siempre que hubiera cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de corriente inducida en la situación de control con vehículo, se aplicaba el compuesto de ensayo 0,3, 1, 3 o 10 µM durante un periodo de 10 minutos. El periodo de 10 minutos incluía el tiempo en el que la solución de suministro estaba pasando a través del tubo desde el depósito de solución a la cámara de registro a través de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto fue mayor de 5 minutos después de que la concentración de fármaco en el pocillo de la cámara alcanzara la concentración deseada. Hubo un periodo de lavado posterior de 10-20 min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una alta dosis de dofetilida (5 µM), un bloqueante específico de IKr, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (23 ± 1 °C). Las corrientes de membrana inducidas se registraron en línea en un ordenador, se filtraron a 500 - 1 KHz (Bessel -3dB) y se muestrearon a 1-2 KHz usando el amplificador de pinzamiento de voltaje y un software de análisis de datos específico. La amplitud de la corriente máxima, que se produjo aproximadamente a -40 mV, se midió fuera de línea en el ordenador.

Se calculó la media aritmética de los diez valores de amplitud en condiciones de control con vehículo y en presencia de fármaco. El porcentaje de reducción de I_N en cada experimento se obtuvo por el valor de corriente normalizada usando la siguiente fórmula: $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, en la que I_D es el valor medio de la corriente en presencia de fármaco e I_C es el valor medio de la corriente en condiciones de control. Se realizaron experimentos distintos para cada concentración de fármaco o control de tiempo correspondiente, y la media aritmética de cada experimento se define como resultado del estudio.

Ensayo de interacción fármaco-fármaco

Este procedimiento implica esencialmente determinar el porcentaje de inhibición de formación de producto por una sonda de fluorescencia a una concentración 3 µM de cada compuesto.

Más específicamente, el ensayo se realiza como se indica a continuación. Los compuestos se preincubaron con CYP recombinante, tampón fosfato potásico 100 mM y sonda de fluorescencia como sustrato durante 5 minutos. La

reacción se inició añadiendo un sistema de generación de NADPH caliente, que consiste en NADP 0,5 mM (esperado; para 2D6 0,003 mM), MgCl_2 10 mM, ácido DL-isocítrico 6,2 mM y 0,5 U/ml de Isocítrico Deshidrogenasa (ICD). La placa de ensayo se incubó a 37 °C (esperado; para 1 A2 y 3A4 a 30 °C) y tomando la lectura de fluorescencia cada minuto durante 20 a 30 minutos.

5 Los cálculos de datos se realizaron como se indica a continuación;

1. La pendiente (tiempo frente a unidades de fluorescencia) se calculó en la región lineal.

2. El porcentaje de inhibición en los compuestos se calculó por la ecuación

$$\{(v_o - v_i) / v_o\} \times 100 = \% \text{ de inhibición}$$

En la que

10 v_o = velocidad de reacción de control (sin inhibidor)

v_i = velocidad de reacción en presencia de compuestos.

Tabla 2. Condiciones para el ensayo de interacción fármaco-fármaco

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Sustrato	Azul intenso (Aurora)	MFC (Gentest)	Azul intenso (Aurora)	AMMC (Gentest)	Rojo intenso (Aurora)
Sustrato (μM)	10	30	10	1	2
Enzima (pmol)	50	50	5	50	5
EX./Em(λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

Aclaramiento intrínseco

15 Los compuestos de ensayo (1 μM) se incubaron con MgCl_2 1 mM, NADP+ 1 mM, ácido isocítrico 5 mM, 1 U/ml de isocítrico deshidrogenasa y 0,8 mg/ml de HLM (microsomas hepáticos humanos) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en varias placas de 384 pocillos. A varios puntos de tiempo, se retiró una placa de la incubadora y la reacción se terminó con dos volúmenes de incubación de acetonitrilo. La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió por el sistema CL/EM/EM. Este valor de aclaramiento intrínseco (Cl_{int}) se

20 calculó usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Cl}_{\text{int}} (\mu\text{l/min/mg de proteína}) = (k \times \text{volumen de incubación}) / \text{concentración de proteína}$$

$$K (\text{min}^{-1}) = - \text{pendiente de } \ln(\text{concentración frente al tiempo})$$

Sustancia farmacéutica

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, 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, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

30

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

35 Como revisión de 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 fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando conjuntamente soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El

40 grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma solvatada como en forma no solvatada. El término

"solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo EtOH. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

5 Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-anfitrión en los que, a diferencia de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el anfitrión están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Como revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

10 En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales; solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en la presente memoria, polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen en lo sucesivo y compuestos marcados con isótopos de fórmula (I).

15 Como se ha indicado, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en la presente memoria.

También se encuentran dentro del alcance de la invención los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). De esta manera, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener una actividad farmacológica pequeña o nula por sí mismos, cuando se administran dentro o en el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

20

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

25

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) en los que el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alcanoiloximetilo(C₁-C₆); y
- 30 (ii) en el que el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR en el que R no es H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazo de uno o ambos hidrógenos con alcanoil(C₁-C₁₀).

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco en las referencias citadas anteriormente.

35 Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en formas de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno u alqueno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, un resto aromático o un anillo heteroaromático, incluyendo nitrógeno de más de dos, pueden aparecer isomerismos tautoméricos ("tautomerismos"). Por lo tanto, un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

40

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

45

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

50

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede

separarse por cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por una persona experta.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50%, típicamente del 2 al 20% y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los 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 ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S . Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación disminuidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como bloques sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización o secado por pulverización, o secado evaporativo. Para este fin puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en una gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse una administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi- y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluyendo mucoadhesivos), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, EtOH, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, desde un sobre.

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

Para las formas de dosificación de comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante constituirá de un 1% en peso a un 25% en peso, preferentemente de un 5% en peso a un 20% en peso de la forma de dosificación.

Generalmente se usan aglutinantes para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de un 0,2% a un 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden constituir de un 0,2% en peso a un 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de un 0,25% en peso a un 10% en peso, preferentemente de un 0,5% en peso a un 3% del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

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

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o partes de mezclas de comprimidos, como alternativa, pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede revestirse o dejarse sin revestir; incluso puede encapsularse.

La formulación de comprimidos se analiza 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 administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o de liberación controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Pueden encontrarse detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en Verma y col., Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14 (2001). El uso de chicle para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones pueden formularse de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma en polvo o una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para uso con administración por inyección sin aguja comprenden un compuesto de la invención en forma de polvo junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o de liberación controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents revestidos de fármaco y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de espolvoreo, vendas, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

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

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa la electrodinámica para producir una niebla 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, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, EtOH, EtOH acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, uno o más propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitan, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada usando, por ejemplo, poli(DL-ácido láctico-coglicólico (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de 1 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 1 µg a 10 mg, que pueden administrarse en una sola dosis, o más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas cuando sea apropiado.

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascarado del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, generalmente son útiles para la mayoría

de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como complejos que no son de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Los más usados comúnmente para estos fines son las alfa, beta y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

DOSIFICACIÓN

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención típicamente está en el intervalo de 0,1 mg a 3000 mg, preferentemente de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 3000 mg, preferentemente de 1 mg a 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de 0,1 mg a 1000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas.

Estas dosificaciones están basadas en el sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyos pesos están fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en la presente memoria a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Un antagonista de VR1 puede combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, un antagonista de VR1, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;
- un sedante de barbiturato, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, ozazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H1 que tiene una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfanano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina, quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivante, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicínina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (α R,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]-naftiridina-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), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico derivado del alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol,

sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;

- un agonista (por ejemplo resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo capsacepina) del receptor vaniloide;
- 5 • un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonistas del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- 10 • un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- 15 • un inhibidor de PDEV tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 20 • un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico, ácido (2S)-2-Amino-4-etil-2-metilhexanoico y ácido (2S)-2-aminometil-5-etil-heptanoico;
- 25 • un cannabinoide;
- 30 • un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 40 • un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropiona, metabolito de bupropiona hidroxibupropiona, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor doble de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- 45 • un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina o guanidinoetildisulfuro;
- 50 • un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- un antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como N-[[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino]-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
- 60 • un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,

- un inhibidor de 5-lipoxigenasa tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetron;

5 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Siempre que sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el objetivo de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que pueden combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, de las que al menos una contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta manera, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, de las que al menos una contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase laminado dividido. Un ejemplo de dicho kit es el blíster conocido usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

15 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, para administrar por vía oral y parenteral las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento de la terapia, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un denominado recordatorio.

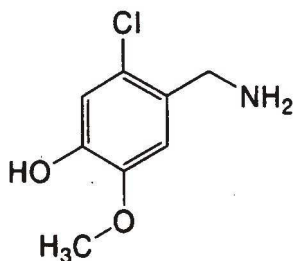
Ejemplos

20 La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se indique otra cosa: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25 °C; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura de baño de hasta 60 °C; las reacciones se supervisaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dieron únicamente para ilustración; los puntos de fusión (pf) dados fueron sin corregir (los polimorfismos pueden dar como resultados puntos de fusión diferentes); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC prerrecubiertas 60 F₂₅₄ de Merck gel de sílice), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dieron únicamente para propósitos ilustrativos. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (malla 230-400 ASTM), sílice unido a amino de Fuji Silysia (Chromatorex, 30-50 µm), sílice unido a amino Biotage (35-75 µm, KP-NH) o sílice Biotage (32-63 µm, KP-Silo). La purificación usando HPLC se realizó mediante los siguientes aparatos y condiciones. Aparatos: sistema de HPLC preparativa accionado por UV, Waters (Columna: XTerra MS C18, 5 µm, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm), Detector: UV 254 nm; Condiciones: solución acuosa de CH₃CN/HCOOH al 0,05% o solución acuosa de CH₃CN/NH₃ al 0,01%; 20 ml/min (19 x 50 mm) o 40 ml/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente. El aparato de microondas usado en la reacción fue Emrys optimizer (Personal chemistry). La rotación óptica se midió mediante P-1020 (Jasco). Los datos espectrales de masa de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos espectrales de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNMLA 270) o 300 MHz (espectrómetro JEOL JNMLA300) usando cloroformo deuterado (D 99,8%) o DMSO (D 99,9%) como disolvente a menos que se indique otra cosa, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); se usaron abreviaturas convencionales: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, quint = quintuplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los espectro IR se midieron mediante un espectrómetro infrarrojo Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; pe (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro o litros), ml (mililitro o mililitros), g (gramo o gramos), mg (miligramo o miligramos), mol (moles), mmol (millimoles), equiv. (equivalente o equivalentes), cuant. (rendimiento cuantitativo), sat.(saturado), ac (acuoso). En los siguientes Ejemplos, "Me" significa metilo y "Et" significa etilo.

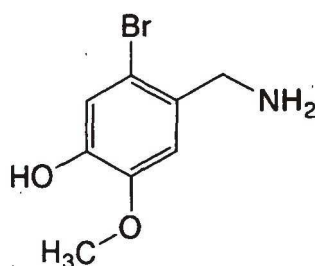
Preparaciones

Las siguientes Preparaciones ilustran la preparación de ciertos intermedios de ácido carboxílico y amina usados para preparar los Ejemplos que se indican más adelante en el presente documento.

50

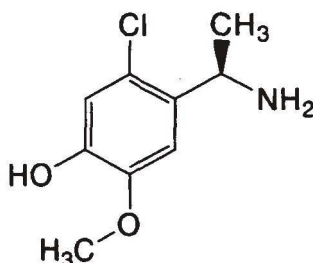
Amina 1: 4-(Aminometil)-5-cloro-2-metoxihenol

La amina del título se preparó por el procedimiento descrito en el documento WO2005/123666.

Amina 2: 4-(Aminometil)-5-bromo-2-metoxifenol

5

La amina del título se preparó por el mismo procedimiento que la Amina 1, usando N-bromosuccinimida en lugar de N-clorosuccinimida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,79 (3H, s), 4,02 (2H, s), 7,04 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 8,23 (3H, s a), 9,86 (1 H, s). EM (IEN) m/z: 217 (M+H-NH₂)⁺.

Amina 3: (R)-4-(1-Aminoetil)-5-cloro-2-metoxihenol

10

Etapas A-3A: (R)-N-((R)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución en THF (63 ml) de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etanona (4,99 g, 30,0 mmol, adquirida de TCI) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinilamida (4,00 g, 33,0 mmol), se le añadió etóxido de titanio (IV) (63,0 ml, 0,30 mol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 20 horas. Después, la formación de imina se confirmó con CL-EM, la mezcla se enfrió a t.a. y la solución de imina se añadió gota a gota a una suspensión de borohidruro sódico (3,41 g, 90,1 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se repartió con agua y etanol, después la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se evaporó y se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N (300 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio un residuo, que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (1:1 a 3:1), para dar el compuesto del título (4,10 g, 50%) en forma de un sirope incoloro. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 (9H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,36 (1 H, m), 3,89 (3H, s), 4,40-4,60 (1 H, m), 5,71 (1H, s), 6,87 (3H, m). EM (IEN) m/z: pico M⁺ no observado.

Etapas A-3B: Clorhidrato de (R)-4-(1-aminoetil)-2-metoxifenol

A (R)-N-((R)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,10 g, 15,1 mmol) se le añadió cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y se secó al vacío para dar el compuesto del título (en bruto, 6,75 g) en forma de un sólido de color blanco. Esta amina en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (270 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,79 (3H, s), 4,27 (1 H, m), 6,79 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,17 (1 H, s), 8,35 (3H, s a), 9,18 (1 H, s a). EM (IEN) m/z 151 (M+H-NH $_2$) $^+$.

Etapas A-3C: Acetato de (R)-4-(1-acetamidoetil)-2-metoxifenilo

Se añadió anhídrido acético (8 ml, 80 mmol) a la solución de clorhidrato de (R)-4-(1-aminoetil)-2-metoxifenol (en bruto, 6,75 g) en piridina (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La retirada del disolvente dio un residuo, que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-Hexano (1:1) y después MeOH-DCM (1:10), para dar el compuesto del título (2,86 g, 75% en 2 etapas) en forma de un sirope de color amarillo. RMN 1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,12 (1 H, m), 5,67 (1 H, m), 6,78-7,08 (3H, m). EM (IEN) m/z: pico M $^+$ no observado.

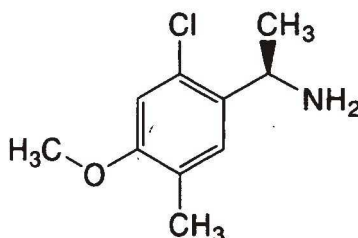
Etapas A-3D: Acetato (R)-4-(1-acetamidoetil)-5-cloro-2-metoxifenilo

Se añadió N-clorosuccinimida (2,28 g, 17,1 mmol) a una solución de acetato de (R)-4-(1-acetamidoetil)-2-metoxifenilo (2,86 g, 11,4 mmol) en DMF (50 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 20% de tiosulfato sódico y se extrajo 3 veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-Hexano (1:1) y después MeOH-DCM (1:10), para dar un sólido de color pardo. El sólido se lavó con Et $_2$ O y se secó al vacío para dar el compuesto del título (2,40 g, 74%) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (270 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1,51 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,00 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,20-5,40 (1 H, m), 5,91 (1 H, m), 6,91 (1 H, s), 7,06 (1 H, s): EM (IEN) m/z: pico M $^+$ no observado.

Etapas A-3E: Clorhidrato de (R)-4-(1-aminoetil)-5-cloro-2-metoxifenol

Se añadió ácido clorhídrico al 37% (20 ml) a una solución de acetato de (R)-4-(1-acetamidoetil)-5-cloro-2-metoxifenilo (2,40 g, 8,4 mmol) en EtOH (80 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó 3 veces con DCM y la capa acuosa se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter diisopropílico y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con DCM y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,21 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,82 (3H, s), 4,55 (1 H, m), 6,91 (1 H, s), 7,54 (1 H, s), 8,76 (3H, s a), 9,87 (1 H, s a). EM (IEN) m/z: pico M $^+$ no observado.

Amina 4: (R)-1-(2-Cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etanamina



Etapas A-4A: (R)-N-((R o S)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil)-2-metil propano-2-sulfonamida

A una solución en THF (20,1 ml) de 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etanona (1,91 g, 9,6 mmol, Journal of the Chemical Society, 1946, 1866-1869) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonilamida (1,28 g, 10,6 mmol), se le añadió etóxido de titanio (IV) (20,1 ml, 96,0 mmol) mediante el mismo procedimiento descrito en la preparación A-3A. El residuo en bruto se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc-Hexano (1:4 a 1:1) para formar los compuestos del título (menos polar, isómero (R), 1,38 g, 47%) en forma de un sirope incoloro y (más polar, isómero (S), 0,66 g, 23%) en forma de un sólido de color blanco. La estereoquímica se determinó mediante análisis de rayos X.

isómero (R)

RMN 1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 1,23 (9H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,4 Hz), 2,18 (3H, s), 3,48 (1 H, d a, J = 3,6 Hz), 3,81 (3H, s), 4,89 (1 H, m), 6,80 (1H, s), 7,16 (1 H, s).

EM (IEN): m/z 304 (M + H) $^+$.

isómero (S)

RMN 1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 1,20 (9H, s), 1,52 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,17 (3H, s), 3,30 (1 H, d a, J = 4,4 Hz), 3,81 (3H, s), 4,94 (1 H, m), 6,80 (1 H, s), 7,16 (1 H, s).

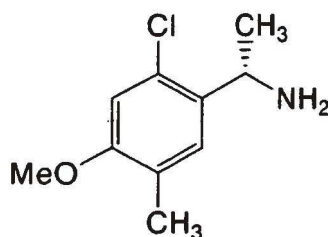
EM (IEN): m/z 304 ($M + H$)⁺.

Etapa A-4B: Clorhidrato de (R)-1-2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etanamina

A ((R)-N-((R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,64 g, 2,1 mmol) se le añadió cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y se secó al vacío para dar el compuesto del título (en bruto, 0,63 g) en forma de un sólido de color blanco. Esta amina se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

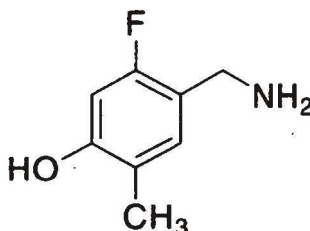
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (3H, d, J = 7,4 Hz), 2,14 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,59 (1 H, m), 7,06 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 8,61 (3H, s a). EM (IEN) m/z 183 ($M+H-NH_2$)⁺.

Amina 5: (S)-1-(2-Cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etanamina



A ((R)-N-((S)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil)-2-metil propano-2-sulfinamida (0,66 g, 2,2 mmol) se le añadió cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y se secó al vacío para dar el compuesto del título (en bruto, 0,66 g) en forma de un sólido de color blanco. Esta amina se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (3H, d, J = 7,4 Hz), 2,14 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,59 (1H, m), 7,06 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 8,61 (3H, s a). EM (IEN) m/z 183 ($M+H-NH_2$)⁺.

Amina 6: Clorhidrato de 4-(Aminometil)-5-fluoro-2-metilfenol



Etapa A-6A: 2-Fluoro-4-hidroxi-5-metilbenzaldehído

A una solución de 5-fluoro-2-metilfenol (630 mg, 5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de titanio (1890 mg, 10 mmol) a 0 °C y después se añadió gota a gota (diclorometil)-metil éter (689 mg, 6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, se inactivó con hielo (50 g) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1), para formar el compuesto del título (545 mg, rendimiento del 71%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (3H, s), 6,04 (1H, s a), 6,60 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 10,18 (1 H, s).

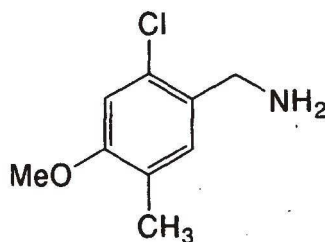
Etapa A-6B: N-(2-Fluoro-4-hidroxi-5-metilbencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

El producto de la Etapa A-6A (400 mg, 2,6 mmol) se convirtió en el compuesto del título (547 mg, rendimiento del 81%) mediante el mismo procedimiento descrito en la Etapa A-3A.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (9H, s), 2,08 (3H, s), 3,60-3,66 (1H, m), 4,11-4,32 (2H, m), 6,29 (1 H, d, J = 11,7 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s a). EM (IEN): m/z 260 ($M + H$)⁺.

Etapa A-6C: Clorhidrato de 4-(aminometil)-5-fluoro-2-metilfenol

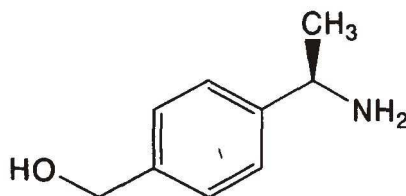
Una solución del producto de la Etapa A-6B (547 mg, 2,11 mmol) en una solución 4 M de clorhidrato-metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para formar el compuesto del título (454 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (3H, s), 3,85-3,90 (2H, m), 6,66-6,75 (1 H, m), 7,25 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (2H, s a), 10,21 (1 H, s a). EM (IEN): m/z 154 ($M - H$)⁻.

Amina 7: (2-Cloro-4-metoxi-5-metilfenil)metanamina**Etapa A-7A: 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metilbencil)isoindolin-1,3-diona**

5 A una solución de 5-cloro-2-metilanisol (200 mg, 1,28 mmol, adquirido de APOLLO) y 2,2,2-tricloroacetimidato de (1,3-dioxoisindolin-2-il)metilo (411 mg, 1,28 mmol, Synthesis, 2003, 7, 1065-1070) en DCM (30 ml) se le añadió trifluorometansulfonato de trimetilsililo (14,2 mg, 0,064 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con carbonato potásico sólido y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-Hexano = 1:5 a 1:3, para dar el compuesto del título (174 mg, 43%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,11 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,81 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 7,60-7,80 (2H, m), 7,80-8,00 (2H, m). EM (IEN) m/z: pico M⁺ no observado.

Etapa A-7B: (2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)metanamina

15 Se disolvió 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metilbencil)isoindolin-1,3-diona (174 mg, 0,55 mmol) en MeOH (30 ml) e hidrato de hidrazina (111 mg, 2,21 mmol) y después se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para dar un residuo, que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH-DCM (1:10) para dar el compuesto del título (130 mg, 100%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,12 (3H, s), 3,38 (2H, s a), 3,69 (2H, s), 3,78 (3H, s), 6,94 (1H, s), 7,29 (1H, s). EM (IEN) m/z 169 (M+H-NH₂)⁺

Amina 8: Clorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]fenil}metanol**Etapa A-8A: 4-{[(1R)-1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo**

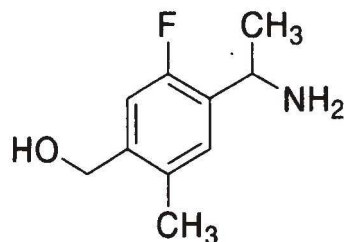
Se convirtió [(1R)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (1784 mg, 5,9 mmol) en el compuesto del título (378 mg, rendimiento del 23%) por el mismo procedimiento descrito en la Etapa C-1 A. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,59 (12H, m), 3,91 (3H, s), 4,82-4,86 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Etapa A-8B: {[(1R)-1-[4-(Hidroximetil)fenil]etil]carbamato *tert*-butilo

25 A una solución del producto de la Etapa A-8A (375 mg, 1,34 mmol) en Et₂O (16 ml) y THF (4 ml) se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (102 mg, 2,68 mmol) a -15 °C. Después de 15 minutos, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con THF (40 ml) y se inactivó con sulfato sódico 10 hidrato y salmuera. La fase orgánica se separó y se concentró para formar el compuesto del título (417 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,59 (12H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,68-4,80 (1H, m), 7,27-7,36 (4H, m).

Etapa A-8C: Clorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]fenil}metanol

35 Una solución del producto de la Etapa A-8B (416 mg, 1,3 mmol) en solución 4 M clorhidrato-metanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió una solución acuosa concentrada de clorhidrato (0,5 ml). Después de 3 horas, el disolvente se retiró al vacío y se co-evaporó con tolueno para formar el compuesto del título (322 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,36-3,40 (1H, m), 4,36-4,38 (1 H, m), 4,50 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (2H, s a).

Amina 9: Clorhidrato de [4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanol**Etapa A-9A: N-[1-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

- 5 Se convirtió 1-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)etanona (1,78 g, 7,7 mmol) en el compuesto del título (1323 mg, rendimiento del 51%) en el procedimiento descrito en la Etapa A-3A. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (9H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,36 (3H, s), 3,49-3,52 (1 H, m), 4,63-4,73 (1H, m), 7,19-7,27 (2H, m). EM (IEN): m/z 336, 338 (M + H)⁺.

Etapa A-9B: 4-{1-[(terc-Butilsulfinil)amino]etil}-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

- 10 El producto de la Etapa A-9A (700 mg, 2,1 mmol) se convirtió en el compuesto del título (579 mg, rendimiento del 88%) en el procedimiento descrito en la Etapa C-1A.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (9H, s), 1,54 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,57 (3H, s), 3,48-3,58 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,72-4,76 (1 H, m), 7,22 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 11,0 Hz). EM (IEN): m/z 316 (M + H)⁺.

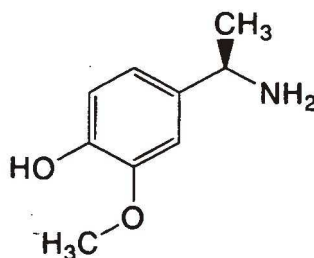
Etapa A-9C: N-{1-[2-Fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilfenil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 15 A una solución del producto de la Etapa A-9B (367 mg, 1,16 mmol) en Et₂O (10 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (88 mg, 2,33 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con salmuera (3 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para formar el compuesto del título (380 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (9H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,79 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 2,27 (3H, s), 3,52-3,54 (1 H, m), 4,63-4,73 (3H, m), 7,09-7,13 (2H, m). EM (IEN): m/z 288 (M + H)⁺.

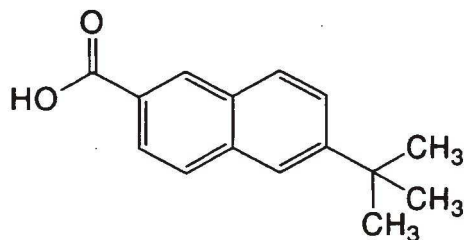
- 20 **Etapa A-9D: Clorhidrato de [4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanol**

Una solución del producto de la Etapa A-9E (380 mg, 1,1 mmol) en solución 4 N clorhidrato-metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y se co-evaporó con tolueno para formar el compuesto del título (363 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,19 (3H, s), 4,42-4,57 (3H, m), 7,14-7,39 (2H, m), 8,84 (1 H, s a).

- 25 **Amina 10: (R)-4-(1-Aminoetil)-2-metoxifenol**



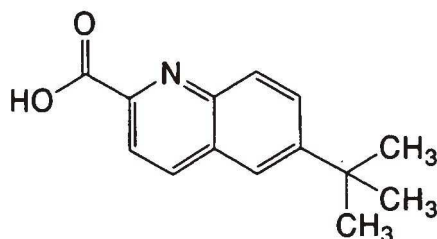
La amina del título se preparó por el procedimiento descrito en Sankyo Kenkyusho Nenpo, 1990, 42, 41-64, o está disponible en el mercado de NetChem.

Ácido carboxílico 1: ácido 6-*terc*-butil-2-naftoico**Etapas C-1A: 6-*terc*-Butil-2-naftoato de metilo**

- Una mezcla de 2-bromo-6-*terc*-butilnaftaleno (980 mg, 3,72 mmol), acetato de paladio (84 mg, 0,37 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (153 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (1,56 ml, 11,2 mmol) en MeOH (6 ml) y DMF (10 ml) se calentó a 80 °C a una presión de gas de monóxido de carbono (globo) durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc - tolueno (8:1) (160 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado y los lavados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto que se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (10:1), para formar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (843 mg, 94%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,43 (9H, s), 3,97 (3H, s), 7,61-7,67 (1 H, m), 7,79-7,93 (3H, m), 8,01-8,07 (1 H, m), 8,57 (1H, a, s).

Etapas C-1B: Ácido 6-*terc*-butil-2-naftoico

- Una mezcla de 6-*terc*-butil-2-naftoato de metilo (843 mg, 3,48 mmol) y una solución 2 M de hidróxido sódico (6,96 mmol, 3,48 mmol) en MeOH (30 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 2 M clorhídrica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la solución combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto que se recristalizó en EtOAc y hexano para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (614 mg, 77%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,39 (9H, s), 7,70-7,76 (1 H, m), 7,90-8,08 (4H, m), 8,55 (1 H, a, s), 13,00 (1 H, a, s).

Ácido carboxílico 2: ácido 6-*terc*-butilquinolin-2-carboxílico**Etapas C-2A: 1-Óxido de 6-*terc*-butilquinolina**

- Una mezcla de 6-*terc*-butilquinolina (400 mg, 2,16 mmol, Journal of the Indian Chemical Society, 1998, 823) y mCPBA (639 mg, 2,59 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice (sílice NH) y se eluyó con DCM/MeOH (20:1) para formar el compuesto del título (433 mg, cuant.) en forma de un aceite de color naranja pálido.

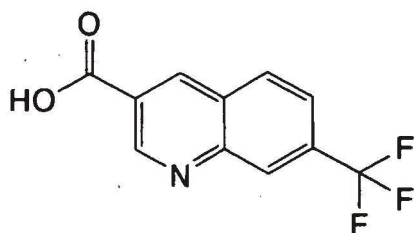
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s) 7,26-7,30 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1 H, s), 7,85 (1 H, dd, J = 1,5, 8,8 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 8,67 (1 H, d, J = 8,8 Hz). EM (IEN): m/z 202 (M + H)+.

Etapas C-2B: 6-*terc*-Butilquinolin-2-carbonitrilo

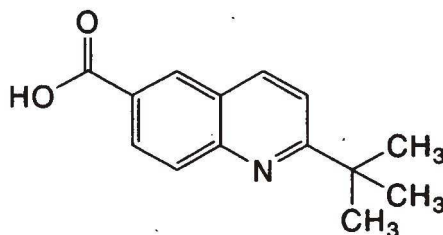
- Una mezcla de 1-óxido de 6-*terc*-butilquinolina (310 mg, 1,54 mmol), cianuro de trimetilsililo (458 mg, 4,62 mmol) y trimetilamina (312 mg, 3,08 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante 15 minutos a 120 °C en radiación por microondas. La mezcla se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (20:1) para formar el compuesto del título (295 mg, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 7,68 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (1 H, d, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,11 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,8 Hz). EM (IEN): m/z 211 (M + H)+.

Etapa C-2C: Ácido 6-*terc*-butilquinolin-2-carboxílico

Una solución de 6-*terc*-butilquinolin-2-carbonitrilo (295 mg, 1,40 mmol) e hidróxido sódico acuoso 2 M (3 ml) en EtOH (4,5 ml) se agitó durante 4 horas a reflujo. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con clorhidrato acuoso 2 M y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para formar el compuesto del título (313 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (9H, s), 7,93-7,97 (2H, m), 8,01-8,11 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM (IEN): m/z 230 (M + H)⁺.

Ácido carboxílico 3: Ácido 7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

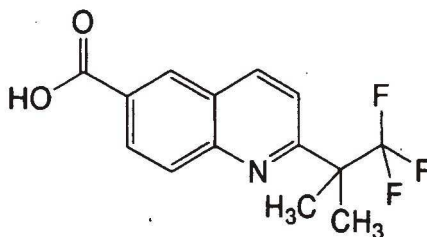
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en the Journal of Medicinal Chemistry (1979), 22(7), 816-23.

Ácido carboxílico 2: Ácido 6-*terc*-butilquinolin-4-carboxílicoEtapa C-4A: 2-*terc*-Butilquinolin-6-carboxilato de metilo

A una solución en THF (20 ml) de quinolin-6-carboxilato de metilo (984 mg, 5,26 mmol, J.O.C., 2002, 67, 7890) se añadió gota a gota cloruro de *t*-butilmagnesio en THF (15,8 ml, solución 1 M) a -78 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a -40 °C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) que se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración y la evaporación dio un aceite de color amarillo, que se disolvió en THF (50 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1,83 g 15,8 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas, el precipitado se retiró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con Hexano/Acetato de etilo (20:1), para formar el compuesto del título (348 mg, rendimiento del 27%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,99 (3H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 2,2 Hz). EM (IEN): m/z 244 (M + H)⁺.

Etapa C-4B: Ácido 2-*terc*-butilquinolin-6-carboxílico

A una solución de 2-*terc*-butilquinolin-6-carboxilato de metilo (347 mg, 1,43 mmol) en metanol (4 ml) y THF (4 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se evaporó, se diluyó con agua (5 ml) y se neutralizó a pH 5-6 con clorhidrato acuoso 2 M. El precipitado formado se recogió y se lavó con agua para formar el compuesto del título (282 mg, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 7,62 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,31-8,34 (1 H, m), 8,64-8,66 (1 H, m). EM (IEN): m/z 230 (M + H)⁺.

Ácido carboxílico 5: Ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico**Etapas C-5A: 6-Bromo-N-metoxi-N-metilquinolin-2-carboxamida**

Una solución en DMF (1 ml) de ácido 6-bromoquinolin-2-carboxílico (4000 mg, 15,9 mmol, US2005165049A1), trietilamina (6,64 ml, 47,6 mmol), N, clorhidrato de O-dimetilhidroxiamina (1860 mg, 19,0 mmol) y HBTU (6620 mg, 17,5 mmol) se trató en el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G. El residuo en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo (4:1) para formar el compuesto del título (4,29 g, rendimiento del 92%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,47 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,68-7,80 (1 H, s a), 7,81-7,85 (1 H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,17 (1 H, d, J = 8,1 Hz). EM (IEN): m/z 295, 297 (M + H)⁺.

Etapas C-5B: 1-(6-Bromoquinolin-2-il)etanona

A una solución de 6-bromo-N-metoxi-N-metilquinolin-2-carboxamida (4,29 g, 14,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (18,2 ml, 17,4 mmol, solución 0,96 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y agua (200 ml). Después de agitar durante 30 min, el producto se extrajo con acetato de etilo que se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración, evaporación y purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), proporcionaron el compuesto del título (3,47 g, rendimiento 96%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (3H, s), 7,83-7,88 (1 H, m), 8,02-8,20 (4H, m). EM (IEN): m/z 250, 252 (M + H)⁺.

Etapas C-5C: 2-(6-Bromoquinolin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Una solución en DMF (5 ml) de 1-(6-bromoquinolin-2-il)etanona (129 mg, 0,52 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (220 mg, 1,55 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (13,5 mg, 0,052 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución 1 N de clorhidrato (2 ml). Después de 4 horas, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo, que se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración, evaporación y purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), proporcionó el compuesto del título (175 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,81 (3H, s), 6,51 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,66-7,89 (1 H, m), 8,00-8,12 (2H, m), 8,21 (1 H, d, J = 8,8 Hz). EM (IEN): m/z 320, 322 (M + H)⁺.

Etapas C-5D: Metanosulfonato de 1-(6-bromoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo

A una solución de 2-(6-bromoquinolin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (1,93 g, 6,03 mmol) en THF (20 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (241 mg, 7,23 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de cloruro de metanosulfonilo (829, mg, 7,23 mmol) en THF (2 ml) se le añadió a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo que se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración, evaporación y purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (15:1 a 5:1), proporcionaron el compuesto del título (1,11 g, rendimiento del 46%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (3H, s), 3,24 (3H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 7,96-8,05 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz). EM (IEN): m/z 397, 399 (M + H)⁺.

Etapas C-5E: 6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolina

A una suspensión de metanosulfonato de 1-(6-bromoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo (1,40 g, 3,52 mmol) en ciclohexano (14 ml) se le añadió trimetilaluminio (14 ml, 14 mmol, solución 1,03 M en hexano) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió cuidadosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, el precipitado formado se retiró con celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo únicamente con hexano, para formar el compuesto del título (951 mg, rendimiento del 85%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,72 (6H, s), 7,66 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,75-7,80 (1 H, m), 7,96-8,00

(2H, m), 8,06(1H,d, J = 8,8 Hz). EM (IEN):m/z 318,320(M+H)⁺

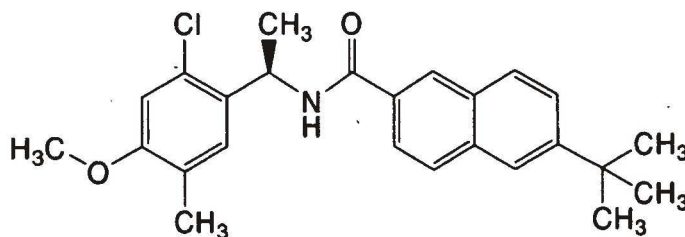
Etapla C-5F: 2-(2,2,2-Trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolina (950 mg, 3,0 mmol), trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (123 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (67 mg, 0,3 mmol) y metanol (4,8 ml) en DMF (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de monóxido de carbono (1 atm) durante 16 horas. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo que se secó sobre sulfato sódico. Después, la filtración, evaporación y purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (25:1), proporcionaron el compuesto del título (777 mg, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,74 (6H, s), 4,00 (3H, s), 7,71 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,28-8,32 (1 H, m), 8,58-8,59 (1 H, m). EM (IEN): m/z 298 (M + H)⁺.

Etapla C-5G: Ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico

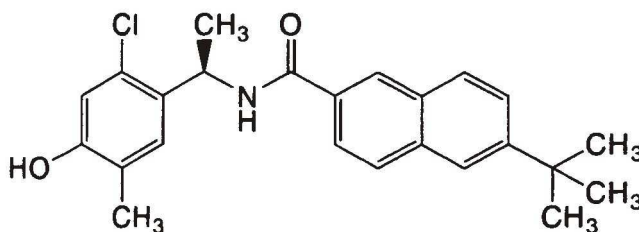
Una solución de metanol (6 ml) y THF (6 ml) de 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxilato de metilo (777 mg, 2,6 mmol) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2,6 ml, 5,2 mmol) se trató por el procedimiento descrito en la Etapa C-2C para formar el compuesto del título (735 mg, rendimiento del 99%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,75 (6H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,35-8,40 (1 H, m), 8,69-8,70 (1 H, m). EM (IEN): m/z 284 (M + H)⁺.

Ejemplo A1: 6-terc-Butil-M-[(1R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]-2-naftamida

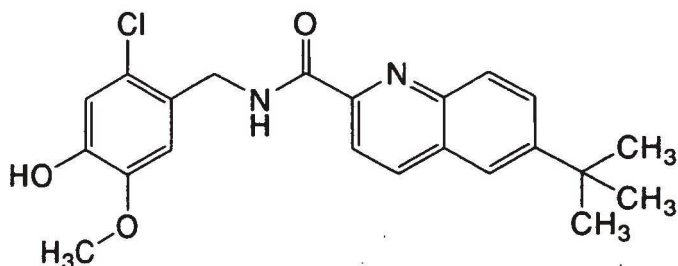


A una solución en DMF (30 ml) de la Amina 4 (100 mg, 0,44 mmol), se le añadieron el Ácido Carboxílico 1 (73 mg, 0,44 mmol), HBTU (178 mg, 0,47 mmol) y trimetilamina (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Después, la evaporación y la purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título (72,9 mg, 50%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (9H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,11 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,46 (1 H, m), 6,97 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 7,72 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,84-8,03 (4H, m), 8,93 (1 H, d, J = 7,3 Hz). EM (IEN): m/z 410 (M + H)⁺

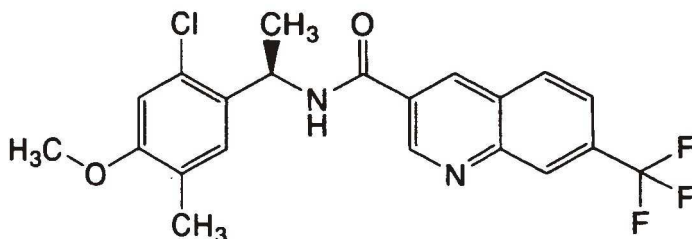
Ejemplo A2: 6-terc-Butil-M-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]-2-naftamida



A una solución en DCM (10 ml) del Ejemplo A1 (111 mg, 0,271 mmol) se le añadió tribromuro de boro (solución 1,0 M en DCM, 1,08 ml, 1,08 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 3 veces) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio un residuo, que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-Hexano (1:2 a 1:1), dio el compuesto de fenol del Ejemplo A2 (90,4 mg, 84%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (9H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (3H, s), 5,42 (1 H, m), 6,80 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,84-8,03 (4H, m), 8,89 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 9,67 (1 H, s). EM (IEN): m/z 396 (M + H)⁺

Ejemplo B1: 6-*terc*-Butil-M-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilbencil)quinolin-2-carboxamida

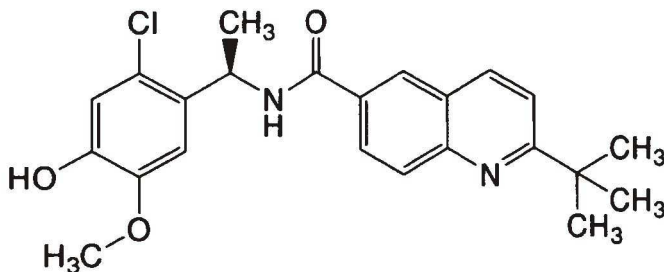
El Ejemplo B1 se preparó a partir de la Amina A-1 y el Ácido Carboxílico C-2 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y el Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9H, s), 1,59-1,73 (1 H, m), 3,49 (1 H, s), 3,84 (3H, s), 4,74 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 5,77-6,02 (1 H, m), 6,97 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,78 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,85 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,6 Hz), 8,22-8,34 (2H, m), 8,67 (1 H, m). EM (IEN): m/z 399 ($M + H$) $^+$, 397 ($M - H$) $^+$

Ejemplo C1: N-[(1R)-1-(2-Cloro-4-metoxi-4-metilfenil)etil]-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida

Se preparó a partir de la Amina A-4 y el Ácido Carboxílico C-3 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y el Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,19 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,56 (1 H, m), 6,79 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,84 (1 H, s), 7,17 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,6 Hz), 8,16-8,36 (2H, m), 8,65 (1 H, s), 9,38 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz). EM (IEN): m/z 423 ($M + H$) $^+$, 421 ($M - H$) $^+$

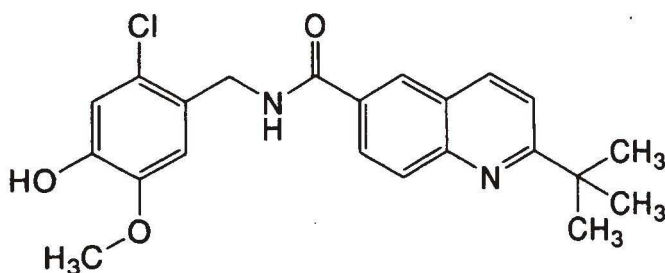
Ejemplo C2: N-[(1R)-1-(2-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida

Se preparó por desmetilación del Ejemplo C1 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A2 y el Esquema 2. RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,46 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,10 (3H, s), 5,43 (1 H, m), 6,81 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 6,6 Hz), 8,31 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,66 (1 H, s), 9,05 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,19 (1 H, d, $J = 7,25$ Hz), 9,44 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,72 (1 H, s a). EM (IEN): m/z 409 ($M + H$) $^+$, 407 ($M - H$) $^+$.

Ejemplo D1: 2-*terc*-Butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)etil]quinolin-6-carboxamida

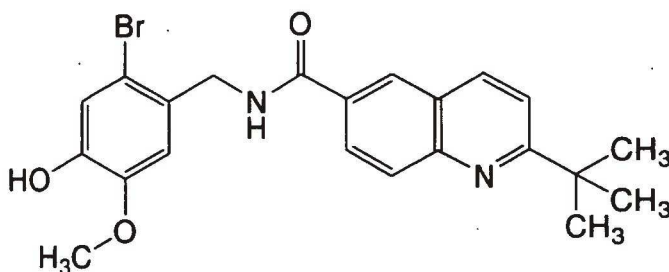
Se preparó a partir de la Amina A-3 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y el Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,67 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 5,50 (1 H, m), 5,74 (1 H, s a), 6,85 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,90 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,99 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,6 Hz), 8,09 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,13 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz). EM (IEN): m/z 413 ($M + H$) $^+$, 411 ($M - H$) $^+$

Ejemplo D2: 2-*terc*-Butil-N-(2-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencil)quinolin-6-carboxamida



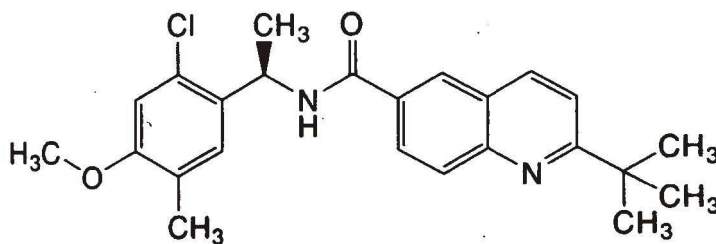
Se preparó a partir de la Amina A-1 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y el Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 3,89 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,74 (1 H, s a), 6,75 (1 H, m), 6,98 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,99 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,6 Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,14 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,24 (1 H, s). EM (IEN): m/z 399 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 397 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$

Ejemplo D3: N-(2-Bromo-4-hidroxi-5-metoxibencil)-2-terc-butilquinolin-6-carboxamida



Se preparó a partir de la Amina A-2 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 3,89 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,74 (1 H, s a), 6,75 (1 H, m), 6,98 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,99 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,6 Hz), 8,09 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,14 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,24 (1H, s). EM (IEN): m/z 399($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 397($\text{M} - \text{H}$) $^+$

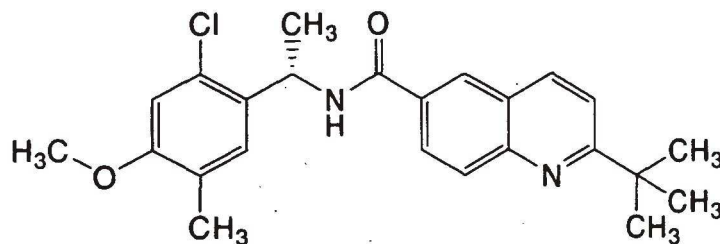
Ejemplo D4: 2-terc-Butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida



Se preparó a partir de la Amina A-4 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,64 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,17 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,55 (1 H, m), 6,78 (1 H, m), 6,84 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (1 H, dd, $J = 1,5$ Hz, 8,8 Hz), 8,08 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,12 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz). EM (IEN): m/z 411 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 409 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$

Ejemplo D5: 2-terc-Butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida

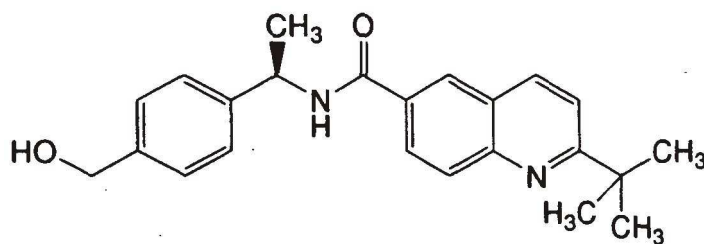
Se preparó por desmetilación del Ejemplo D4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A2 y el Esquema 2. RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43 (9H, s), 1,44 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,09 (3H, s), 5,42 (1 H, m), 6,80 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,17 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,40 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,50 (1H, s), 8,95 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 9,66 (1H, s a). EM (IEN): m/z 397($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 395($\text{M} - \text{H}$) $^+$

Ejemplo D6: 2-terc-Butil-N-[(1S)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida

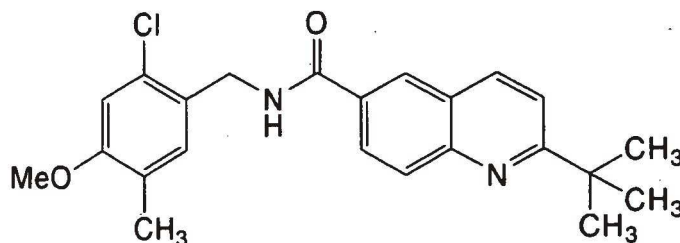
Se preparó a partir de la Amina A-5 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y el Esquema 1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,64 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,17 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,55 (1 H, m), 6,78 (1 H, m), 6,84 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (1 H, dd, $J = 1,5$ Hz, 8,8 Hz), 8,08 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,12 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz). EM (IEN): m/z 411 ($M + H$) $^+$, 409 ($M - H$) $^+$

Ejemplo D7: 2-terc-Butil-N-[(1S)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida

Se preparó por desmetilación del Ejemplo D6, por el procedimiento descrito en el Ejemplo A2 y el Esquema 2. RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43 (9H, s), 1,44 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,09 (3H, s), 5,42 (1 H, m), 6,80 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,40 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,50 (1 H, s), 8,95 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 9,66 (1 H, s a). EM (IEN): m/z 397 ($M + H$) $^+$, 395 ($M-H$) $^+$

Ejemplo D8: 2-terc-Butil-N-[(1R)-1-[4-(hidroximetil)fenil]etil]quinolin-6-carboxamida

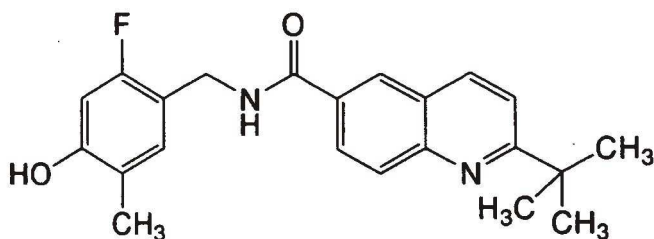
Se preparó a partir de la Amina A-8 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y el Esquema 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,51 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,46 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,12 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,18-5,26 (1 H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,75 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,14-8,18 (1 H, m), 8,40 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,49-8,50 (1H, m), 9,00 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz). EM (IEN): m/z 363 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo D9: 2-terc-Butil-N-(2-cloro-4-metoxi-5-metilbencil)quinolin-6-carboxamida

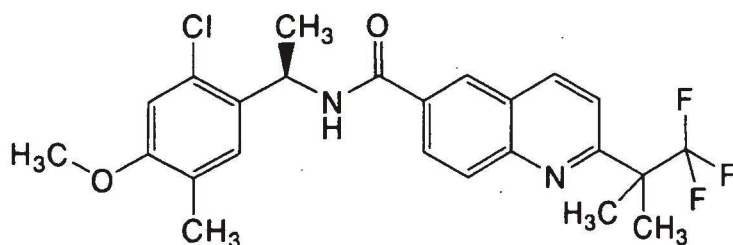
Se preparó a partir de la Amina A-7 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43 (9H, s), 2,10 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,52 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,03 (1 H, s), 7,21 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,01 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,19 (1 H, dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz), 8,40 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,52 (1 H, s), 9,10 (1H, m). EM (IEN): m/z 397($M+H$) $^+$, 395($M-H$) $^+$

Ejemplo D10: 2-terc-Butil-N-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilbencil)quinolin-6-carboxamida

Se preparó por desmetilación del Ejemplo D9, por el procedimiento descrito en el Ejemplo A2 y el Esquema 2. RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43 (9H, s), 2,08 (3H, s), 4,47 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,84 (1 H, s), 7,14 (1H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,18 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,39 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,51 (1 H, s), 9,04 (1 H, m), 9,73 (1 H, s a). EM (IEN): m/z 383 ($M + H$) $^+$, 381 ($M-H$) $^+$

Ejemplo D11: 2-*terc*-Butil-N-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilbencil)quinolin-6-carboxamida

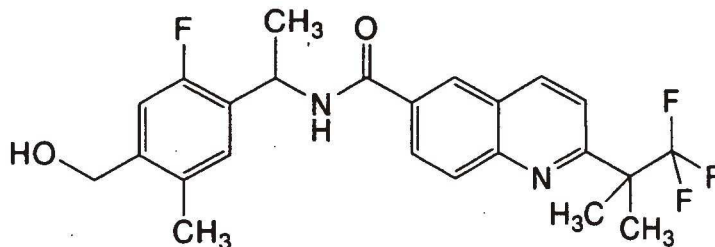
Se preparó a partir de la Amina A-6 y el Ácido Carboxílico C-4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,06 (3H, s), 4,42-4,45 (2H, m), 6,57 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,05 (1 H, s a), 9,70 (1 H, s a). EM (IEN): m/z 367 (M + H) $^+$.

Ejemplo D12: N-[(1R)-1-(2-Cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida

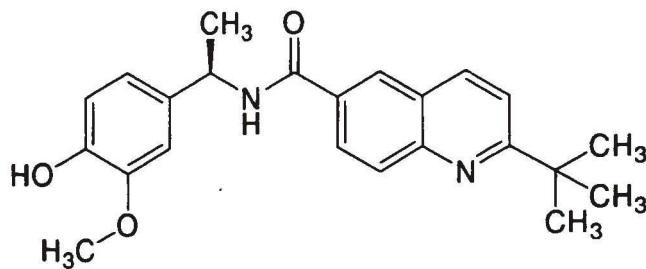
Se preparó a partir de la Amina A-4 y el Ácido Carboxílico C-5 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,72 (6H, s), 2,11 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,44-5,48 (1 H, m), 6,98 (1 H, s), 7,37 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,54-8,59 (2H, m), 9,08 (1 H, d, J = 8,1 Hz). EM (IEN): m/z 465 (M + H) $^+$.

Ejemplo D13: N-[(1R)-1-(2-Cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida

Se preparó por desmetilación del Ejemplo D12 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A2 y el Esquema 2. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,72 (6H, s), 2,08 (3H, s), 5,40-5,44 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22-8,24 (1 H, m), 8,53-8,57 (2H, m), 9,03 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 9,70 (1 H, s a). EM (IEN): m/z 451 (M + H) $^+$.

Ejemplo D14: N-[1-[2-Fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilfenil]etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida

Se preparó a partir de la Amina A-9 y el Ácido Carboxílico C-5 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,72 (6H, s), 2,17 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,21 (1 H, t, J = 5,1 Hz), 5,38-5,46 (1 H, m), 7,12 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 8,54-8,59 (2H, m), 9,08 (1 H, d, J = 7,3 Hz). EM (IEN): m/z 449 (M + H) $^+$.

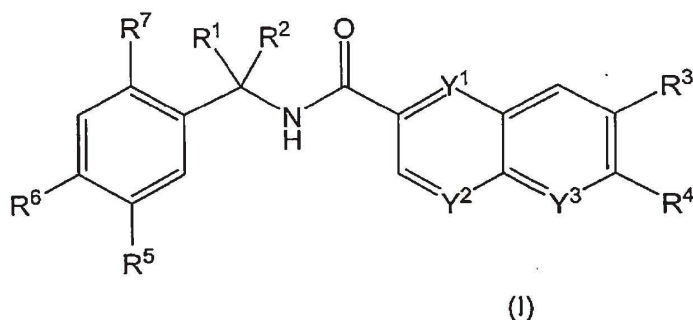
Ejemplo D15: 2-*tert*-Butil-N-[(1R)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]quinolin-6-carboxamida

Se preparó a partir de la Amina 10 y el Acido Carboxílico 4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo A1 y Esquema 1. RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,63 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 5,33 (1 H, m), 5,85 (1 H, s a), 6,60 (1 H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,57 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,90-8,15 (3H, m), 8,25 (1H, s). EM (IEN): m/z 379 ($M + H$) $^+$, 377 ($M - H$) $^+$.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

5 cada uno de Y¹ e Y² es independientemente CH o N, Y³ es CR⁸ o N, con la condición de que solo uno de Y¹, Y² e Y³ sea N;

cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆) o hidroxialquilo(C₁-C₆);

R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-

10 alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);

R⁴ es halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi(C₁-C₆), haloalquilsulfonilo(C₁-C₆), halo(C₁-C₆) alquilsulfonilo, haloalquiltio(C₁-C₆), [alquil(C₁-C₆)]NH-, [alquil(C₁-C₆)]₂N-, azetidino, pirrolidino o piperidino;

R⁶ es, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

15 R⁵ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es N, Y² es CH e Y³ es CH.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es CH, Y² es N e Y³ es CH.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es CH, Y² es CH, Y³ es N.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es CH, Y² es CH, Y³ es CH.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆).

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o metilo y R² es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆).

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es *tert*-butilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es hidroxilo, hidroximetilo o metoxi.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆).

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es hidrógeno o halógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆).
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es hidrógeno, metilo o metoxi.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose dicho compuesto entre,
- 15 6-*terc*-butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]-2-naftamida;
6-*terc*-butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]-2-naftamida;
6-*terc*-butil-N-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilbencil)quinolin-2-carboxamida;
N-[(1R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida;
N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)etil]quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-(2-cloro-4-hidroxi-5-metoxibencil)quinolin-6-carboxamida;
N-(2-bromo-4-hidroxi-5-metoxibencil)-2-*terc*-butilquinolin-6-carboxamida;
20 2-*terc*-butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-[(1S)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-[(1S)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-[(1R)-1-[4-(hidroximetil)fenil]etil]quinolin-6-carboxamida;
25 2-*terc*-butil-N-(2-cloro-4-metoxi-5-metilbencil)quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilbencil)quinolin-6-carboxamida;
2-*terc*-butil-N-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilbencil)quinolin-6-carboxamida;
N-[(1R)-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida
N-[(1R)-1-(2-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
30 N-[1-[2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilfenil]etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida y
2-*terc*-butil-N-[(1R)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]quinolin-6-carboxamida.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso como un medicamento.
20. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 21. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento de una enfermedad para la que está indicado un antagonista de VR1.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad se selecciona entre dolor, incluyendo dolor crónico, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con VIH, lesión nerviosa, dolor de artritis reumatoide, dolor de osteoartritis, quemaduras, dolor de espalda, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico y dolor menstrual; enfermedad de vejiga, tal como incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior, trastorno miccional, cólico renal y cistitis; inflamación, tal como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis; enfermedad neurodegenerativa tal como ictus, dolor posterior a ictus y esclerosis múltiple; enfermedades del árbol respiratorio que tienen una contribución a los síntomas o patología producidos por el sistema nervioso aferente sensorial, tales como tos, broncoconstricción, irritación, inflamación y otras rutas en enfermedades de las vías respiratorias inferiores tales como asma y EPOC, así como las de las vías respiratorias superiores, tales como rinitis alérgica y sinusitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), disfagia, úlcera, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis y enfermedad Crohn; isquemia, tal como isquemia cerebrovascular e isquemia cerebral aguda, emesis, tal como emesis inducida por quimioterapia para el cáncer; diabetes y obesidad.
- 40 23. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y otro agente farmacológicamente activo.
- 45 24. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y otro agente farmacológicamente activo.
- 50
- 55