

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 655**

51 Int. Cl.:
C07C 311/08 (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08850350 .3**
 96 Fecha de presentación: **13.11.2008**
 97 Número de publicación de la solicitud: **2215054**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **DERIVADOS AMÍDICOS COMO LIGANDOS DE CANALES IÓNICOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
13.11.2007 US 2838

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
Evotec AG
Schnackenburgallee 114
22525 Hamburg, DE y
Pfizer Global Research and Development

72 Inventor/es:
COX, Matthew;
O'MAHONY, Donogh John, Roger;
ESTIARTE-MARINEZ, Maria de los Angeles;
KAWASHIMA, Tadashi;
NAGAYAMA, Satoshi;
SHISIDO, Yuji;
TANAKA, Hirotaka;
DUNCTON, Matthew, Alexander, James y
CALABRESE, Andrew, Antony

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

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 2 372 655 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados amidicos como ligandos de canales ionicos y composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con novedosos compuestos y con las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Esta invención también se relaciona con su uso en métodos de prevención y/o tratamiento del dolor y condiciones relacionadas con la inflamación en mamíferos, tales como (pero no limitadas a) artritis, enfermedad de parkinson, enfermedad de alzheimer, accidente cerebro vascular, uveitis, asma, infarto del miocardio, tratamiento y profilaxis de los síndromes del dolor (agudo y crónico o neuropático), daño cerebral traumático, daño agudo en
10 médula espinal, enfermedad neurodegenerativa, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal, incontinencia urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de intestino irritable, osteoartritis, y trastornos autoinmunes, usando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención.

Antecedentes de la invención

15 Los estudios de rutas de señalización en el cuerpo, han revelado la existencia de canales iónicos y han tratado de explicar sus roles. Los canales iónicos son proteínas integrales de membranas con dos características distintivas: ellas están reguladas (abiertas y cerradas) mediante señales específicas tales como potenciales de membrana o enlaces directos de ligandos químicos y una vez abiertos, ellas conducen los iones a través de la membrana celular a altas velocidades.

20 Existen muchos tipos de canales iónicos. Basados en su selectividad a los iones, estos pueden ser divididos en canales de calcio, potasio, sodio, etc. El canal de calcio es más permeable a los iones de calcio que otros tipos de iones, el canal de potasio selecciona iones de potasio sobre otros iones, y así sucesivamente. Los canales iónicos también pueden ser clasificados de acuerdo a sus mecanismos de regulación. En un canal iónico regulado por el potencial, la probabilidad de apertura depende del potencial de la membrana, mientras que en un canal iónico regulado por el ligando, la probabilidad de apertura está regulada por la ligadura de pequeñas moléculas (los
25 ligandos). Desde que los canales iónicos regulados por el ligando reciben las señales a partir del ligando, estas también pueden ser consideradas como "receptores" para ligandos.

Ejemplos de canales iónicos regulados por ligandos incluyen al canal nAChR (receptor nicotínico de la acetilcolina), canal GluR (receptor glutamato), canal de potasio sensible a ATP, canal activado de la proteína G, canal regulado por el nucleótido cíclico, etc.

30 Las proteínas del canal receptor del potencial transitorio (TRP) constituyen una gran y diversa familia de proteínas que se expresan en muchos tejidos y tipos celulares. Esta familia de canales median las respuestas en los factores de crecimiento nervioso, feromonas, olfato, tono de vasos sanguíneos y estrés metabólico et al., y los canales se encuentran en una variedad de organismos, tejidos y tipos celulares incluyendo, células no excitables, células del músculo liso y células neuronales. Además, las proteínas de canal TRP relacionadas están implicadas en diferentes enfermedades, tales como diferentes tumores y enfermedades neurodegenerativas y similares. Ver, por ejemplo,
35 Minke, et al., APSTRACTS 9:0006P (2002).

Los nociceptores son neuronas primarias aferentes especializadas y las primeras células de una serie de neuronas que conducen a la sensación del dolor. Los receptores en estas células, pueden ser activados mediante diferentes químicos nocivos o estímulos físicos. Las funciones esenciales de los nociceptores, incluyen la transducción de estímulos nocivos en las despolarizaciones que provocan los potenciales de acción, la conducción de los
40 potenciales de acción desde sitios sensoriales primarios a las sinapsis en el sistema nervioso central, y a la conversión de potenciales de acción en la liberación del neurotransmisor hacia los terminales pre sinápticos, todas las cuales dependen de los canales iónicos.

Una proteína de canal TRP de particular interés es el receptor vanilloide. También conocido como VR1, el receptor vanilloide es un canal catiónico no selectivo el cual se activa o sensibiliza mediante una serie de diferentes estímulos incluyendo la capsaicina, el calor y la estimulación ácida y los productos de metabolismo de doble capa lipídica (anandamida), y metabolitos de lipooxigenasa. Ver, por ejemplo Smith, et al., Nature, 418:186-190 (2002). El VR1 no discrimina entre los cationes monovalentes, sin embargo, este exhibe una notable preferencia hacia los cationes divalentes con una secuencia de permeabilidad de $Ca^{2+} > Mg^{2+} > Na^+ = K^+ = Cs^+$. El Ca^{2+} es especialmente
45 importante en la función del VR1, como el Ca^{2+} extracelular sirve de intermediario en la desensibilización, un proceso en el cual permite a una neurona adaptarse a los estímulos específicos mediante la disminución en conjunto de las respuestas a una señal química particular o señal física. El VR1 se expresa altamente en las neuronas primarias sensoriales de ratas, ratones y humanos, e inerva muchos órganos viscerales, incluyendo la dermis, huesos, vejiga, tracto gastrointestinal y pulmones. Este también se expresa en otros tejidos neuronales y no neuronales que
50

incluyen el SNC, núcleos, riñón, estómago y células T. El canal del VR1 es un miembro de la superfamilia de canales iónicos con seis dominios de expansión de la membrana, con la más alta homología a la familia TRP de los canales iónicos.

5 Los ratones carentes del gen VR1 han mostrado tener reducida sensibilidad sensorial a los estímulos térmicos y ácidos. Ver, por ejemplo, Caterina, et al. Science, 14:306-313 (2000). Esta soporta el concepto que el VR1 no contribuye solamente a la generación de las respuestas del dolor sino también al mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales. Los agonistas y antagonistas del VR1, se han empleado como analgésicos en el tratamiento del dolor de varias génesis o etiologías, por ejemplo, dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental y dolor de cabeza (tales como migraña, dolor de cabeza en racimos y dolor de cabeza tensional). Ellos también son útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de la artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebro vascular, uveitis, asma, infarto de miocardio, tratamiento y profilaxis de síndromes del dolor (agudo y crónico o neuropático), daño cerebral traumático, daño agudo en la médula espinal, enfermedad neurodegenerativa, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal, y enfermedades autoinmunes, enfermedades renales, obesidad, trastornos alimenticios, cáncer, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, cognoscitivo, depresión, ansiedad, presión sanguínea, trastorno lipídico, osteoartritis, y arterosclerosis.

Los compuestos, tales como aquellos de la presente invención, que interactúan con el receptor vanilloide pueden así jugar un rol en el tratamiento o prevención o mejoramiento de estas condiciones.

20 Una amplia variedad de compuestos Vanilloides de diferentes estructuras son conocidos en el oficio, por ejemplo aquellos revelados en European Patent Application Numbers, EP 0 347 000 y EP 0 401 903, UK Patent Application Number GB 2226313 e International Patent Application, Publication Number WO 92/09285. Ejemplos particularmente notables de los compuestos vanilloides o moduladores de receptor vanilloide son la capsaicina o el trans 8-metil-N-vanillil-6-nonenamida el cual es aislado a partir de la planta pimienta, capsazepina (Tetrahedron, 53, 1997, 4791) y olvanil o- N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)oleamida (J. Med. Chem., 36, 1993, 2595).

25 International Patent Application, Publication Number WO 02/08221 revela que la diaril piperazina y los compuestos relacionados se unen con alta selectividad y alta afinidad a los receptores vanilloides, especialmente los receptores Vanilloides tipo I, también conocidos como capsaicina o receptores VR1. Los compuestos mencionados son útiles en el tratamiento de condiciones de dolor agudo y crónico, picazón, (prurito) e incontinencia urinaria.

30 International Patent Application, Publication Numbers WO02/16317, WO02/16318 y WO02/16319 sugiere que los compuestos que presentan una alta afinidad por el receptor vanilloide son útiles para el tratamiento de úlceras de estómago y duodeno.

International Patent Application, Publication No. WO2005/046683, publicada en Mayo 26, 2005, de propiedad común, revela una serie de compuestos que han demostrado actividad como antagonistas VR-1, y sugieren su uso para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad VR-1.

35 U.S. Patent Numbers US 3,424,760 y US 3,424,761 describen una serie de 3-Ureidopirrolidinas que se dicen exhiben actividades analgésicas, sobre el sistema nervioso central y psicofarmacológicas. Estas patentes revelan específicamente os compuestos 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-fenil urea y 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-(4-metoxifenil) urea respectivamente. International Patent Applications, Publication Numbers WO 01/62737 y WO 00/69849 revelan una serie de derivados de pirazol las cuales afirman ser útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades asociadas con el receptor NPY subtipo Y5, tales como obesidad. WO 01/62737 específicamente revela el compuesto 5-amino-N-isoquinolin-5-il- 1-[3-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida. WO00/69849 específicamente revela los compuestos 5-metil- N-quinolin-8-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-7-il-1-[3-trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil)fenyl]-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-clorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-1-(3-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-fluorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1N-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(3-metilisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1N-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

50 German Patent Application Number 2502588 describe una serie de derivados de la piperazina. Esta aplicación específicamente revela el compuesto N-[3-[2-(dietilamin) etil]-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-7-quinolinil]-4-fenil-1-piperazincarboxamida.

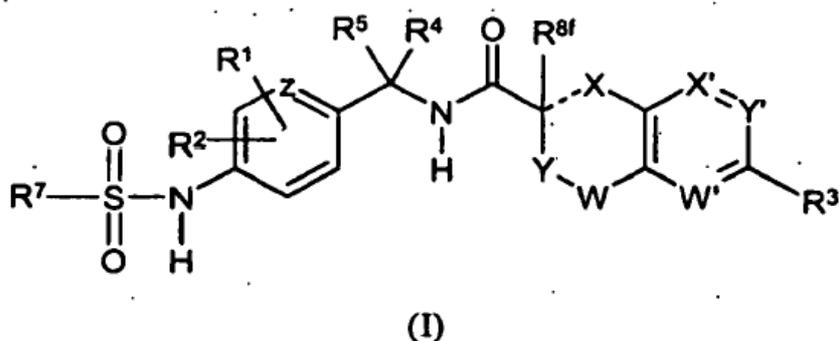
55 International Patent Application, Publication No. WO05/003084 revela los análogos del 4-(metilsulfonilamino) fenil como antagonistas vanilloides y su uso como analgésicos, e International Patent Application Publication No. WO02/16318 revela los derivados de tiourea como un modulador para el receptor vanilloide y sus usos como analgésicos.

Hemos descubierto ahora que ciertos compuestos presentan sorprendente potencia y selectividad como antagonistas VR-1. Se considera que los compuestos de la presente invención son particularmente beneficiosos como antagonistas de VR-1, como ciertos compuestos muestran una mejorada solubilidad acuosa y estabilidad metabólica.

5 Resumen de la invención

Se ha encontrado que los compuestos tales como aquellos adjuntos en este documento, son capaces de modificar los canales iónicos de mamíferos, tales como el canal de catión del VR1. En consecuencia, los presentes compuestos son potentes antagonistas de VR1 con actividad analgésica mediante la administración sistémica. Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, buen tiempo de vida media, buena solubilidad, baja afinidad de enlace de proteínas, menor interacción de fármacos, una actividad inhibitoria reducida en el canal HERG, prolongación reducida de QT y buena estabilidad metabólica. Este hallazgo conduce a nuevos compuestos que presentan valor terapéutico. Esto también conlleva a composiciones farmacéuticas que presentan los compuestos de la presente invención como ingredientes activos y su uso para tratar, prevenir o mejorar una gama de condiciones en los mamíferos tales como pero no limitando al dolor de varias génesis o etiologías, por ejemplo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, dolor dental y dolor de cabeza (tales como migraña, dolor de cabeza en racimos y dolor de cabeza tensional).

En consecuencia, en un primer aspecto de la invención, se revelan los compuestos que son capaces de modificar los canales iónicos in vivo, que tienen una fórmula I:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo; en donde:

W representa O, CR^{8a}R^{8b}, o NR^{8c};

X representa N, O, CR^{8a}, CR^{8a}R^{8b}, o NR^{8c};

Y representa CR^{8d}R^{8e};

25 W', X', Y' y Z cada uno independientemente representa CR⁸ o N; siempre que W', X' y Y' no sean todos N a la vez;

R¹ y R² cada uno independientemente representa un hidrógeno, halogeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquiltio, alquilsulfinito o alquilsulfonilo;

30 R³ representa un hidrógeno, halogeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, acilo, amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa un hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R⁷ representa un alquilo (C₁-C₆);

35 cada R⁸ independientemente representa un hidrógeno, halogeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, acilo, amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquiltio, alquilsulfinito o alquilsulfonilo;

cada R^{8a} , R^{8b} , R^{8d} , R^{8e} y R^{8f} independientemente representa un hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo sustituido o no sustituido siempre y cuando el enlace punteado sea un doble enlace y R^{8f} esté ausente;

R^{8c} representa un hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; y el enlace punteado representa un enlace sencillo o doble;

5 siempre que

i) cuando ambos W y X sean O, y Y' sea CR^8 ; entonces al menos uno de R^3 y R^8 sean diferentes de H; y ii) cuando ambos W y X sean CH_2 , W' sea N, y Y' sea CR^8 ; entonces al menos uno de R^3 y R^8 sean diferentes de H.

En una modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W', X', Y' y Z cada uno independientemente representa CR^8 .

10 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, uno de W', X', Y' y Z representan N y el resto de cada uno independientemente representa CR^8 .

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, dos de W', X', Y' y Z representan N y el resto de cada uno independientemente representan CR^8 .

15 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W y X cada uno independientemente representan $CR^{8a}R^{8b}$; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W y X cada uno independientemente representan CH_2 ; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W representa $CR^{8a}R^{8b}$; X representa CR^{8a} ; y el enlace punteado es un enlace doble.

20 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W representa CH_2 ; X representa CH; y el enlace punteado es un enlace doble.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, X representa NR^{8c} ; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

25 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, X representa O; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W representa $CR^{8a}R^{8b}$.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde W representa NR^{8c} .

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde W representa O.

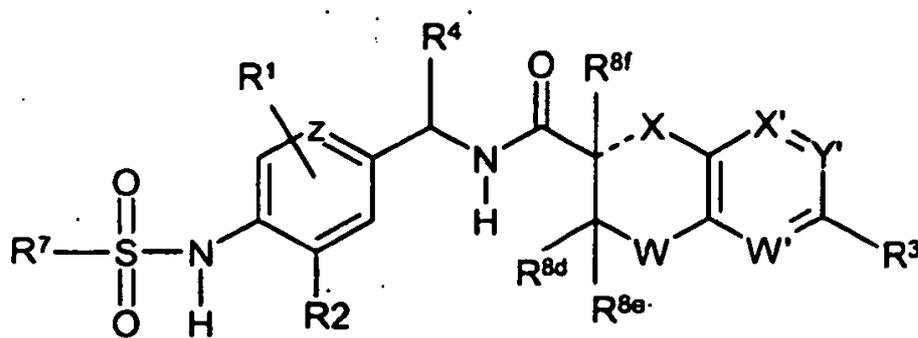
En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, Y representa $CR^{8d}R^{8e}$.

30 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, Y representa CH_2 .

En otra modalidad particular en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde Y representa NR^{8c} .

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde Y representa O.

En otra modalidad, en relación a los compuestos de la invención, el compuesto es de acuerdo con la fórmula II



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas del mismo, estereoisómeros y tautómeros del mismo, en donde W, W', X, X', Y', Z, y R⁷ están definidos por la fórmula I;

5 R¹ y R² cada uno independientemente representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfinilo (C₁-C₆) o alquilsulfonilo (C₁-C₆);

R³ representa

10 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo (C₁-C₆), halo hidroxilo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆); acilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alcoxi (C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)] NH-, [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, [hidroxilo alquilo (C₁-C₆)]NH-, cicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, [ciclo alquilo de 3 a 6 miembros] oxi, o [hetero ciclo alquilo de 3 a 6 miembros] oxi

o

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, sustituido o no sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, o hidroxilo,

15 o

heteroarilo de 3 a 6 miembros, cicloalquilo alquilo (C₁-C₆) de 3 a 6 miembros, o cicloalquilo hidroxilo alquilo (C₁-C₆) de 3 a 6 miembros;

R⁴ representa un hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halógeno, haloalquilo (C₁-C₆), o hidroxiloalquilo (C₁-C₆); cada R⁸ independientemente representa

20 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alcoxi (C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), halo hidroxilo alquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfinilo (C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)]NH-, [cicloalquilo (C₁-C₆)]NH-, [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, [hidroxilo alquilo (C₁-C₆)]NH-, [cicloalquilo de 3 a 6 miembros] oxi, [heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros] oxi

o

25 heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, sustituido o no sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo (C₁-C₆), arilo alquilo (C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, carbaloxi (C₁-C₆), hidroxilo, arilo, alquilarilo (C₁-C₆), halo alquilarilo (C₁-C₆), haloarilo, alcoxiarilo (C₁-C₆), o

heteroarilo de 3 a 10 miembros, cicloalquilo alquilo (C₁-C₆) de 3 a 6 miembros, o cicloalquilo hidroxilo alquilo (C₁-C₆) de 3 a 6 miembros o alquilsulfonilo (C₁-C₆);

30 cada uno de R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} independientemente representa un hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆), o halo alquilo (C₁-C₆); a condición de que cuando el enlace punteado sea un doble enlace R^{8f} esté ausente;

R^{8c} representa un hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, o halo alquilo (C₁-C₆); y

el enlace punteado representa un enlace sencillo o doble.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia. Estos también son útiles de usar en un método para el tratamiento de dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia (*por ejemplo*, neuralgia trigeminal o neuralgia herpética, neuropatía diabética, causalgia, dolor simpaticomimético sostenido y síndromes de deaferentación tales como avulsión del plexo braquial). Los compuestos de la presente invención son también útiles como agentes antiinflamatorios para el uso en un método para el tratamiento de artritis, y como agentes para tratar la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebro vascular, uveítis, asma, infarto de miocardio, daño cerebral traumático, daño en médula espinal, enfermedad neurodegenerativa, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal, y enfermedades autoinmunes, enfermedades renales, obesidad, desórdenes alimenticios, cáncer, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, cognoscitivo, depresión, ansiedad, presión sanguínea, trastornos lipídicos, y aterosclerosis.

En un aspecto, esta invención proporciona los compuestos que son capaces de modificar los canales iónicos, *in vivo*. Los canales iónicos representativos así modificados, incluyen canales regulador por el potencial y por el ligando, incluyendo canales de cationes tales como los canales vanilloide.

En otro aspecto, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos descritos en este documento.

En otro aspecto de la presente invención, se revelan los compuestos para utilizar en un método de tratamiento para mamíferos, incluyendo humanos, así como especies de mamíferos inferiores, susceptibles o afligidos con una condición entre aquellas enumeradas en este documento, y particularmente, dicha condición puede estar asociada con *por ejemplo* artritis, uveítis, asma, infarto del miocardio, daño cerebral traumático, daño agudo en médula espinal, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal, y enfermedades autoinmunes, cuyo método comprende la administración efectiva de una cantidad de una o más de las composiciones farmacéuticas que acabamos de describir.

En incluso otro método del aspecto del tratamiento, esta invención proporciona los compuestos para usar en un método para el tratamiento de mamíferos susceptibles o afligidos con una condición que da lugar a la respuesta al dolor o que se relaciona con los desequilibrios en el mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales. Los compuestos tienen uso como analgésicos para el tratamiento del dolor de varias génesis o etiologías, por ejemplo, dolor agudo, dolor inflamatorio (tales como el dolor asociado con osteoartritis y artritis reumatoidea); varios síndromes neuropáticos del dolor (tales como neuralgia post-herpética, neuralgia del trigemino, distrofia del reflejo simpático, neuropatía diabética, síndrome de Guillain Barre, fibromialgia, dolor de miembro fantasma, dolor post-mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía HIV, y quimioterapia inducida y otras neuropatías iatrogénicas); dolor visceral, (tales como el asociado con la enfermedad de reflejo gastroesofágico, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, y varios trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y dolor de cabeza (tales como migraña, dolor de cabeza en racimos y dolor de cabeza tensional).

En el método adicional de los aspectos del tratamiento, esta invención proporciona los compuestos para usar en un método para el tratamiento en mamíferos susceptibles o afligidos con enfermedades neurodegenerativas y trastornos tales como, por ejemplo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos los cuales son mediados por o resultan de una neuroinflamación tal como, por ejemplo daño cerebral traumático, accidente cerebro vascular y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente y trastornos tales como, por ejemplo manía depresión, trastorno bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimenticios, trastornos del sueño, y trastornos cognoscitivos; epilepsia y trastornos convulsivos; próstata, disfunción de la vejiga e intestinal tales como, por ejemplo incontinencia, dificultad para orinar, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y trastorno inflamatorio intestinal; síndrome de intestino irritable, vejiga sobre activa, enfermedad respiratoria y de las vías respiratorias tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad de las vías respiratorias reactiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos los cuales se median por o resultan de una inflamación tales como, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, varias enfermedades y trastornos autoinmunes, uveítis y arterosclerosis; picazón/prurito tal como, por ejemplo psoriasis; alopecia (pérdida de cabello); obesidad; trastorno lipídico; cáncer; presión sanguínea; daño en médula espinal; y trastornos renales, método comprende la administración de una cantidad efectiva para tratar una condición o prevenir una condición de una o más de las composiciones farmacéuticas que acabamos de describir.

La presente invención se extiende al uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la preparación de medicamentos que pueden ser administrados para tales tratamientos, así como para los compuestos para el uso en los tratamientos revelados y especificados.

En los aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, con protocolos sintéticos representativos y las reveladas a continuación.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

Definiciones

- 5 Cuando se describen los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y los métodos que usan tales compuestos y composiciones, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique de otra manera. Además se debería entender que los términos "grupos" y "radicales" pueden ser considerados intercambiables cuando su uso se mencione en este documento.
- "Acilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, en donde R^{20} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se ha definido aquí. Ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a, formil, acetil, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetilcarbonil, benzoil, bencilcarbonil y similares.
- 10 "Acilamino" se refiere a un radical $-NR^{21}C(O)R^{22}$, en donde R^{21} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y R^{22} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se ha definido en este documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino y similares.
- 15 "Aciloxi" se refiere al grupo $-OC(O)R^{23}$ en donde R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo.
- "Alquenilo sustituido" se refieren a aquellos grupos relacionados en la definición de "sustituidos" en este documento, y particularmente se refiere a un grupo alquenilo que presenta 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, oxiaminocarbonil, arilo, oxiaril, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.
- 20 "Alcoxi," se refiere al grupo $-OR^{24}$ en donde R^{24} es un alquilo. Grupos alcoxi particulares incluyen, y a manera de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.
- 25 "Alcoxi sustituido" se refiere a aquellos grupos relacionados en la definición de "sustituidos" en este documento, y particularmente referente a un grupo alcoxi que presenta 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.
- 30 "Alcoxycarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{25}C(O)OR^{26}$, en donde R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, y R^{26} es alquilo o cicloalquilo.
- 35 "Alquilo" se refiere a grupos radicales alcanos monovalentes saturados que particularmente presentan cerca de 11 átomos de carbono, más particularmente como un alquilo inferior, de 1 a 8 átomos de carbono y aún más particularmente, de 1 a 6 átomos de carbono. La cadena del hidrocarburo puede ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante los grupos tales como, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, iso-butil, *ter*-butil, *n*-hexil, *n*-octil, *ter*-octil y así sucesivamente. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que presentan de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo" también se refiere a "cicloalquilo" como se define a continuación.
- 40 "Alquilo sustituido" se refiere a aquellos grupos relacionados en este documento en la definición de "sustituidos", y particularmente se refieren a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.
- 45 "Alquilenos" se refiere a grupos radicales alquenos divalentes saturados que presentan de 1 a 11 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 6 átomos de carbono los cuales pueden ser lineales o ramificados. Este término es ejemplificado por grupos tales como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), isómeros del propileno (*por ejemplo*, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$) y similares.
- 50

5 "Alquileo sustituido" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituidos", y particularmente se refiere a un grupo alquileo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxi carbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxil, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tio alcoxi, tio alcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.

10 "Alqueno" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes olefinicamente insaturados, que preferiblemente tienen de 2 a 11 átomos de carbono, particularmente, de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden ser de cadena lineal o ramificada y que presenten al menos 1 y particularmente 2 sitios de insaturación olefínica. Grupos alqueno particulares incluyen etenil (-CH=CH₂), *n*-propenil (-CH₂CH=CH₂), isopropenil (-C(CH₃)=CH₂), vinil y vinil sustituido, y similares.

15 "Alqueno" se refiere a grupos hidrocarbilo divalentes olefinicamente insaturados que particularmente tienen cerca de 11 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono los cuales pueden ser de cadena lineal o ramificada y que presentan al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como etenileno (-CH=CH-), los isómeros del propenileno (*por ejemplo*, -CH=CHCH₂- y -C(CH₃)=CH- y -CH=C(CH₃-) y similares.

20 "Alquino" se refiere a grupos hidrocarbilo acetilénicos o alquínicos insaturados que particularmente presentan 2 a 11 átomos de carbono, y más particularmente 2 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden ser de cadena lineal o ramificada y que presentan al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación alquínica. Ejemplos particulares no limitantes de los grupos alquínicos incluyen acetileno, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

25 "Alquinos sustituidos" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento, en la definición de "sustituidos", y particularmente se refiere a un grupo alquínico que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxi carbonil, alcoxi carbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituidos, halógeno, hidroxil, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituidos, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.

30 "Alcanoil" o "acilo" como se utilizan en este documento se refieren al grupo R²⁷-C(O)-, en donde R²⁷ es hidrógeno o alquilo como fue definido anteriormente.

35 "Arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono único y de origen de un sistema de anillo aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, aunque no se limitan a, grupos derivados del aceantrileno, acenafileno, acenafenileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, 2,4- pentadieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y así sucesivamente. Particularmente, un grupo arilo que comprende de 6 a 14 átomos de carbono.

40 "Arilo sustituido" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituidos", y particularmente se refiere a un grupo arilo que puede opcionalmente ser sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo a partir de 1 a 5 sustituyentes, particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, oxiacilo, alqueno, alqueno sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, alquino, alquino sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, oxiaminocarbonilo, arilo, oxiarilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, oxitioarilo, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.

45 "Arilo fusionado" se refiere a un arilo que tiene en común dos de sus anillos de carbono con un segundo anillo de arilo o con un anillo alifático.

"Alcarilo" se refiere a un grupo arilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos alquilos, como según se define anteriormente.

50 "Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como fue definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo, como se definieron anteriormente.

"Ariloxi" se refiere a grupos -O-arilo, en donde "arilo" es como se define anteriormente.

"Alquilamino" se refiere al grupo alquilo-NR²⁸R²⁹, en donde cada uno de R²⁸ y R²⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

"Arlamino" se refiere al grupo arilo-NR³⁰R³¹, en donde cada uno de R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, arilo y heteroarilo.

5 "Alcoxi-amino" se refiere a un radical -N(H)OR³², donde R³² representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se ha definido aquí.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-alcoxi, donde el alcoxi es como se ha definido en este documento

"Alquilarilamino" se refiere a un radical -NR³³R³⁴, donde R³³ representa un grupo alquilo o cicloalquilo y R³⁴ es un arilo como ya se ha definido aquí.

10 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical -S(O)₂R³⁵, donde R³⁵ es un grupo alquilo o cicloalquilo como ya se ha definido aquí. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, butilsulfonil y similares.

15 "Alquilsulfínilo" se refiere a un radical -S(O)R³⁵, donde R³⁵ es un grupo alquilo o cicloalquilo como ya se ha definido aquí. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a metilsulfínil, etilsulfínil, propilsulfínil, butilsulfínil y similares.

"Alquiltio" se refiere a un radical -SR³⁵, donde R³⁵ es un grupo alquilo o cicloalquilo como ya se ha definido aquí, que puede ser opcionalmente sustituido como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

20 "Amino sustituido" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituido", y particularmente se refiere al grupo -N(R³⁶)₂, donde cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, y en donde ambos grupos R están unidos para formar un grupo alquileo. Cuando ambos grupos R son hidrógeno, -N(R³⁶)₂ es un grupo amino.

25 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR³⁷R³⁷, donde cada R³⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo y cicloalquilo, o donde los grupos de R³⁷ se unen para formar un grupo alquileo.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR³⁸C(O)NR³⁸R³⁸, donde cada R³⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o donde dos grupos R se unen para formar un grupo alquileo.

30 "Aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NR³⁹R³⁹, donde cada R³⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o en donde dos grupos R se unen para formar un grupo alquileo.

"Arlalquiloxi" se refiere a un radical -O-arilalquilo en donde arilalquilo es como se define anteriormente.

"Arlamino" significa un radical -NHR⁴⁰, donde R⁴⁰ representa un grupo arilo como se define en este documento.

"Arloxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-O-arilo, donde arilo es como se define en este documento.

35 "Arlsulfonilo" se refiere a un radical -S(O)₂R⁴¹ en donde R⁴¹ es un grupo arilo o heteroarilo como se define en este documento.

"Azido" se refiere al radical -N₃.

40 "Bicicloarilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono único de un sistema original de anillo bicicloaromático. Los grupos típicos de bicicloarilo incluyen, aunque no se limitan a, grupos derivados de indano, indeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, y similares. Particularmente, un grupo arilo que comprende de 8 a 11 átomos de carbono.

"Bicicloheteroarilo" se refiere a un grupo bicicloheteroaromático monovalente derivado, mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo simple de un sistema original de anillo bicicloaromático. Los grupos típicos de bicicloarilo incluyen, aunque no se limitan a, grupos derivados de benzofurano, benzimidazol, benzindazol, benzodioxano, cromeno, cromano, cinolina, ftalazina, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno,

5 isoindol, isoindolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoxazol, naftiridina, benzoxadiazol, pteridina, purina, benzopirano, benzopirazina, piridopirimidina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, benzomorfolo, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, y similares. Preferiblemente, el grupo bicicloheteroarilo es un bicicloheteroarilo de 9 a 11 miembros, siendo particularmente preferido el bicicloheteroarilo de 5 a 10 miembros. Los grupos bicicloheteroaril preferidos son aquellos derivados del benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, indol, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzoxazol y benzodioxano.

"Carbamoilo" se refiere al radical $-C(O)N(R^{42})_2$, donde cada grupo R^{42} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se definen en este documento, los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos según se definen en este documento.

10 "Carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

"Carboxiamino" se refiere al radical $-N(H)C(O)OH$.

15 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a cerca de 10 átomos de carbono y que tienen un anillo cíclico simple o anillos condensados múltiples, incluyendo sistemas de anillo fusionados y de unión, los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a manera de ejemplo, anillos de estructuras simples tales como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil, 1-metilciclopropil, 2-metilciclopentil, 2-metilciclooctil, y similares, y estructuras de anillos múltiples, tales como adamantanilo, y similares.

20 "Cicloalquilo sustituidos" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituido", y particularmente se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxi carbonil, alcoxi carbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxil, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.

25 "Cicloalcoxi" se refiere al grupo $-OR^{43}$, donde R^{43} es cicloalquilo. Tales grupos cicloalcoxi incluyen, a manera de ejemplo, ciclopentoxi, ciclohexoxi y similares.

30 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono y que presentan un anillo cíclico simple o anillos condensados múltiples, incluyendo sistemas de anillos fusionados y de unión y que presentan al menos uno y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Tales grupos cicloalquenilo incluyen, a manera de ejemplo, estructuras de anillos simples, tales como ciclohexenil, ciclopentenil, ciclopropenil, y similares.

35 "Cicloalquenilo sustituido" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituido", y particularmente se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxil, ceto, nitro, tioalcoxi y, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.

40 "Cicloalquenilo fusionado" se refiere a un cicloalquenilo que tiene en común dos de sus átomos de carbono con un segundo anillo alifático o aromático y que presenta su insaturación olefínica localizada para impartir aromaticidad al anillo cicloalquilínico.

"Cianato" se refiere al radical $-OCN$.

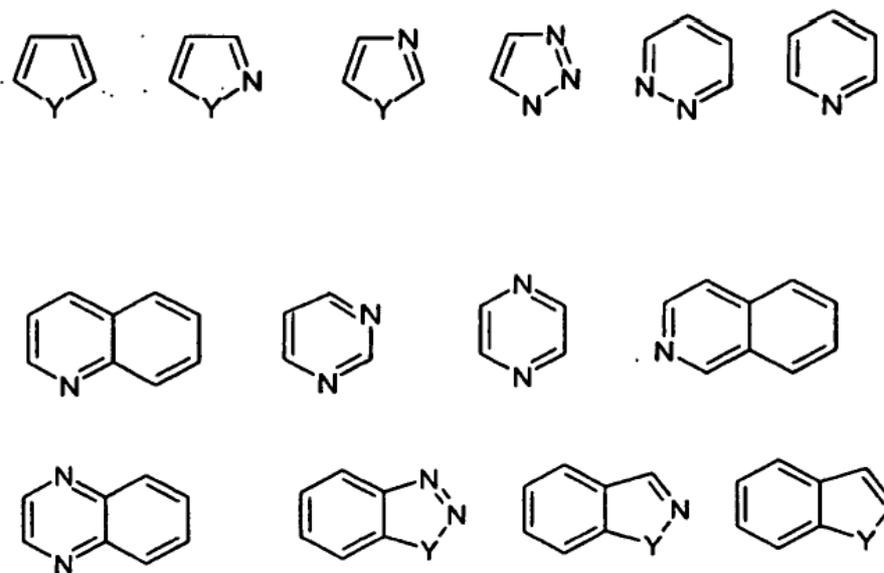
"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

45 "Dialquilamino" significa un radical $-NR^{44}R^{45}$, donde R^{44} y R^{45} independientemente representan un alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, o grupo heteroarilo sustituido como se define en este documento.

"Etenilo" se refiere a un $-(C=C)-$ sustituido o no sustituido.

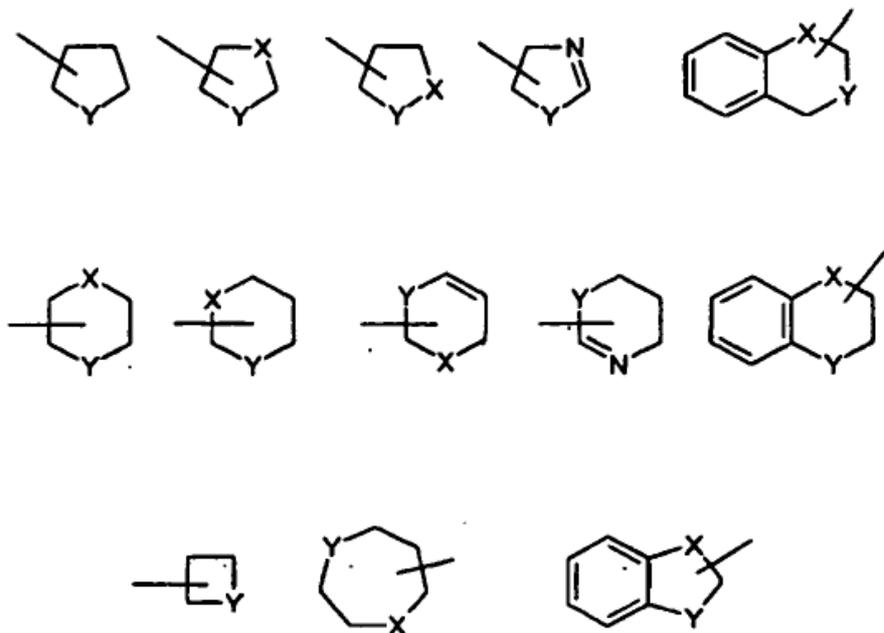
"Etileno" se refiere a un $-(C-C)-$ sustituido o no sustituido.

"Etilil" se refiere a $-(C\equiv C)-$.

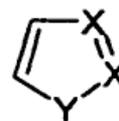
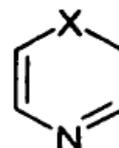
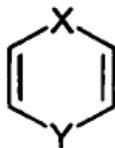
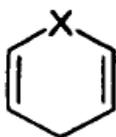


En donde cada Y se selecciona a partir de carbonilo, N, NR⁵⁸, O, y S; y R⁵⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

- 5 Como se utiliza en este documento, el término "cicloheteroalquilo" se refiere a un anillo heterocíclico aromático estable y fusionado que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Un sistema de anillo heterocíclico fusionado, puede incluir anillos carbocíclicos y necesitan solamente incluir un anillo heterocíclico. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque no se limitan a, piperazinil, homopiperazinil, piperidinil y morfolinil, y se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:

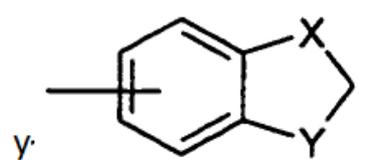
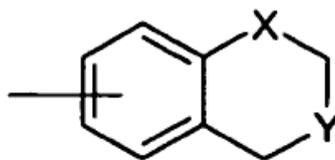
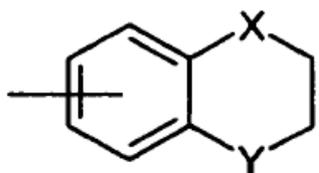


- 10 en donde cada X se selecciona de CR⁵⁸₂, NR⁵⁸, O y S; y cada Y se selecciona de NR⁵⁸, O y S; y R⁵⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares. Estos anillos cicloheteroalquilos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxiarionil, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, acril, arioxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxil, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo -S(O)-, arilS(O)-, alquilo -S(O)₂- y arilo-S(O)₂-. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo, los cuales proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.
- 15



en donde cada X se selecciona de CR^{58}_2 , NR^{58} , O y S; y cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR^{58} , O y S; y R^{58} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

Ejemplos representativos de arilo que presente heteroátomos que contienen sustitución incluyen los siguientes:



5

en donde cada X se selecciona de $C-R^{58}_2$, NR^{58} , O y S; y cada Y se selecciona de carbonilo, NR^{58} , O y S; y R^{58} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

"Sustituyente hetero" se refiere a la funcionalidad de un átomo que contenga un halo, O, S o N y que puede estar presente como un R^4 en un grupo R^4C se presenta como sustituyente directamente sobre W, W', X, X', Y o Z de los compuestos aquí proporcionados o puede estar presente como un sustituyente "sustituido" de los grupos arilo y alifático presente en los compuestos.

10

Ejemplos de heterosustituyentes incluyen:

-halo,

$-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{59}$, $-N(R^{59})_2$,

15 $-NRCOR$, $-NR^{59}SOR^{59}$, $-NR^{59}SO_2R^{59}$, OH, CN,

$-CO_2H$,

$-R^{59}-OH$, $-O-R^{59}$, $-COOR^{59}$;

$-CON(R^{59})_2$, $-CONROR^{59}$,

$-SO_3H$, $-R^{59}-S$, $-SO_2N(R^{59})_2$,

20 $-S(O)R^{59}$, $-S(O)_2R^{59}$

En donde cada R^{59} es independientemente un arilo o un alifático, opcionalmente con sustitución. Dentro de los heterosustituyentes que contengan grupos R^{59} , la preferencia está dada para aquellos materiales que presenten grupos R^{59} arilo y alquilo como se ha definido. Los heterosustituyentes preferidos son aquellos listados anteriormente.

Grupo "Donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que contiene una funcionalidad O-H, o N-H. Ejemplos de grupos "Donadores de enlaces de hidrógeno" incluyen -OH, -NH₂, y -NH-R^{59a} y en donde R^{59a} es alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

"Dihidroxifosforil" se refiere al radical -PO(OH)₂.

- 5 "Dihidroxifosforil sustituido" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituido", y particularmente se refiere a un radical Dihidroxifosforil en donde uno o más de los grupos hidroxilo son sustituidos. Los sustituyentes apropiados se describen con detalle a continuación.

"Aminohidroxifosforil" se refiere al radical -PO(OH)NH₂.

- 10 "Aminohidroxifosforil sustituido" se refiere a aquellos grupos relatados en este documento en la definición de "sustituido", y particularmente se refiere a un aminohidroxifosforil en donde el grupo amino esta sustituido con uno o dos sustituyentes. Los apropiados sustituyentes se describen con detalle posteriormente. En algunas modalidades, el grupo hidroxilo también puede ser sustituido.

"Tioalcoxi" se refiere al grupo -SR⁶⁰, donde R⁶⁰ es alquilo.

- 15 "Tioalcoxi sustituido" se refiere a aquellos grupos, relatados en este documento en la definición de "sustituido", y particularmente se refiere a un grupo tioalcoxi que tenga 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de acil, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxil, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxil, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-.

- 20 "Sulfanilo" se refiere al radical HS-. "Sulfanilo sustituido" se refiere a un radical tal como RS- en donde R es cualquier sustituyente descrito en este documento.

- 25 "Sulfonilo" se refiere a un radical divalente -S(O)₂-. "Sulfonilo sustituido" se refiere a un radical tal como R⁶¹-(O)₂S en donde R⁶¹ es cualquier sustituyente descrito en este documento. "Aminosulfonilo" o "Sulfonamida" se refieren al radical H₂N(O)₂S-, y "aminosulfonilo sustituido" "sulfonamida sustituida" se refieren a un radical tal como R⁶²₂N(O)₂S- en donde cada R⁶² es independientemente cualquier sustituyente descrito en este documento.

"Sulfona" se refiere al grupo -SO₂R⁶³. En modalidades particulares, R⁶³ se selecciona de H, alquilo inferior, alquilo, arilo y heteroarilo.

"Tioariloxi" se refiere al grupo -SR⁶⁴, donde R⁶⁴ es arilo.

"Tioceto" se refiere al grupo =S.

- 30 "Tiol" se refiere al grupo -SH.

Un experto en el oficio de síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo estable, heterocíclico químicamente factible, si es aromático o no lo es, si está determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico que puede tener uno o cuatro heteroátomos tan largos como el anillo heteroaromático es químicamente factible y estable.

- 35 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto proporcionado en este documento que sea farmacéuticamente aceptable y que posea la actividad farmacéutica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropionico, ácido glicólico, ácido piruvico, ácido lactico, ácido malónico, ácido succínico, ácido malico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandelico, ácido metansulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo [2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfurico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un proton ácido presente en el compuesto original u otro es reemplazado por un ion metálico, p.e., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion aluminio; o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. La sales que se incluyen posteriormente, solamente son a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad

básica, sales no tóxicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como hidroclorehidrato, hidrobromato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término "cation farmacéuticamente aceptable" se refiere a cationes catiónicas aceptables no tóxicas de un grupo ácido. Tales cationes son ejemplificados por el sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, cationes de tetraalquilamonio, y similares.

5 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual un compuesto en este documento se administra.

"Pro fármacos" se refiere a las moléculas, que incluyen derivados de los compuestos proporcionados en este documento, los cuales tienen grupos que se pueden dividir y que se convierten mediante solvólisis o que bajo condiciones fisiológicas de los compuestos proporcionados en este documento son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, ésteres derivados de la colina y similares, ésteres de la N-alquil morfolina y similares.

15 "Solvato" se refiere a las formas de los compuestos que están asociadas con un solvente, usualmente mediante una reacción de solvólisis. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos proporcionados aquí pueden ser preparados por ejemplo en forma cristalina y pueden ser solvatados o hidratados. Los solvatos apropiados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.

"Sujeto" se refiere a mamíferos humanos y no humanos. En algunas modalidades, un sujeto es un humano.

20 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para producir tal efecto en el tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad, la edad, peso, etc., del sujeto a ser tratado.

25 Otros derivados de los compuestos proporcionados en este documento, pueden presentar actividad tanto en sus formas ácidas como en sus formas de derivados ácidos, a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo del mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por profesionales del oficio, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante la reacción del ácido original con un alcohol conveniente, o amidas preparadas mediante la reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mezclados. Los ésteres simples alifáticos o aromáticos, amidas y derivados de anhídridos derivados de grupos ácidos colgantes sobre los compuestos proporcionados en este documento son profármacos preferidos. En algunos casos es deseable preparar ésteres dobles de tipo profármacos tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcocarbonilo)oxi)alquilo. Los preferidos son los alquilo C₁ a C₈, alqueno C₂-C₈, arilo, arilo C₇-C₁₂ sustituido, y ésteres de arilalquilo C₇-C₁₂ de los compuestos proporcionados en este documento.

35 Como se utiliza en este documento, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que comprende una proporción anormal de un isótopo de uno o más de los átomos que constituye tal compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede comprender una proporción anormal de uno o más isótopos no radioactivos, tales como por ejemplo, deuterio (2H o D), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-15 (¹⁵N), o similares. Será entendido que, en un compuesto que comprenda una proporción anormal de un isótopo, cualquier ejemplo de un átomo cuando esté presente, puede variar en composición isotópica. Por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ²H/D, o cualquier carbono puede ser ¹³C, o cualquier nitrógeno puede ser ¹⁵N, y que la presencia y el lugar de tales átomos puede ser determinada dentro de las habilidades del oficio. Del mismo modo, aquí se proporcionan métodos para la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso por ejemplo, en donde los compuestos resultantes pueden ser utilizados para estudios de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radioactivos de tritium, *i.e.* ³H, y carbono-14, *i.e.* ¹⁴C, son útiles particularmente para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y rápido significado de detección. Por otra parte, los compuestos pueden ser preparados para que sean sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, y deberían ser útiles en estudios de Topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en este documento, radioactivos o no, tienen la intención de ser abarcados por el objetivo proporcionado en este documento.

50 También se debe entender que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia del enlace de sus átomos o del arreglo de sus átomos en el espacio son llamados "isómeros". Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio son llamados "estereoisómeros".

55 Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de otros son llamados "diastereómeros" y aquellos que no son imágenes especulares superponibles son llamados "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, se une a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero

5 puede ser caracterizado mediante la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuencia R- y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (i.e., como isómeros (+) o (-)-respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como otro enantiomero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros es llamada una "mezcla racémica".

10 Como se utiliza en este documento un compuesto enantioméricamente puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (i.e. en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto esta sustancialmente libre de una forma "R" del compuesto y está, por lo tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiomero puro" denota que el compuesto comprende más del 75% por peso, más del 80% por peso, más del 85% por peso, más del 90% por peso, más del 91% por peso, más del 92% por peso, más del 93% por peso, más del 94% por peso, más del 95% por peso, más del 96% por peso, más del 97% por peso, más del 98% por peso, más del 98.5% por peso, más del 99% por peso, más del 99.2% por peso, más del 99.5% por peso, más del 99.6% por peso, más del 99.7% por peso, más del 99.8% por peso o más del 99.9% por peso, del enantiomero. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

20 Como se utiliza en este documento y a menos que se indique de otra manera, el término "compuesto R enantioméricamente puro" se refiere al menos cerca del 80% por peso del compuesto R y en al menos cerca del 20% por peso del compuesto S, al menos cerca del 90% por peso del compuesto R y al menos cerca del 10% por peso del compuesto S, al menos cerca del 95% por peso del compuesto R y al menos cerca del 5% por peso del compuesto S, al menos cerca del 99% por peso del compuesto R y al menos cerca del 1% por peso del compuesto S, al menos cerca del 99.9% por peso del compuesto R o al menos cerca del 0.1 % por peso del compuesto S. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

25 Como se utiliza en este documento y a menos que se indique de otra manera, el término "compuesto S enantioméricamente puro" o "compuesto S" se refiere a al menos cerca del 80% por peso del compuesto S y al menos cerca del 20% por peso del compuesto R, al menos cerca del 90% por peso del compuesto S y al menos cerca del 10% por peso del compuesto R, al menos cerca del 95% por peso del compuesto S y al menos cerca del 5% por peso del compuesto R, o al menos cerca del 99% por peso del compuesto S y al menos cerca del 1% por peso del compuesto R o al menos cerca del 99.9% por peso del compuesto S y al menos cerca del 0.1% por peso del compuesto R. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

30 En las composiciones proporcionadas en este documento, un compuesto enantioméricamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profarmaco del mismo pueden estar presentes con otros ingredientes activos o ingredientes inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda el compuesto enantioméricamente puro R puede comprender, por ejemplo, cerca del 90% de excipiente y cerca del 10% de un compuesto enantioméricamente puro R. En ciertas modalidades, el compuesto enantioméricamente puro R en tales composiciones puede, por ejemplo, comprender, al menos cerca del 95% por peso del compuesto R y más de cerca de 5% por peso del compuesto S, del peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda el compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, cerca del 90% de excipiente y cerca del 10% del compuesto enantioméricamente puro S. En ciertas modalidades, el compuesto enantioméricamente puro S en tales composiciones puede, por ejemplo, comprender al menos cerca del 35 40 95% por peso del compuesto S y en más del 5% por peso del compuesto R, del peso total del compuesto. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede ser formulado con pequeñas cantidades de excipiente o sin excipientes o portadores.

45 "Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura particular del compuesto, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones y un átomo (usualmente H). Por ejemplo, enoles y cetonas son tautómeros debido a que están rápidamente interconvertidos mediante el tratamiento con algún ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- del fenilnitrometano, que del mismo modo se forman mediante el tratamiento con ácido o base.

50 Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la obtención de reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

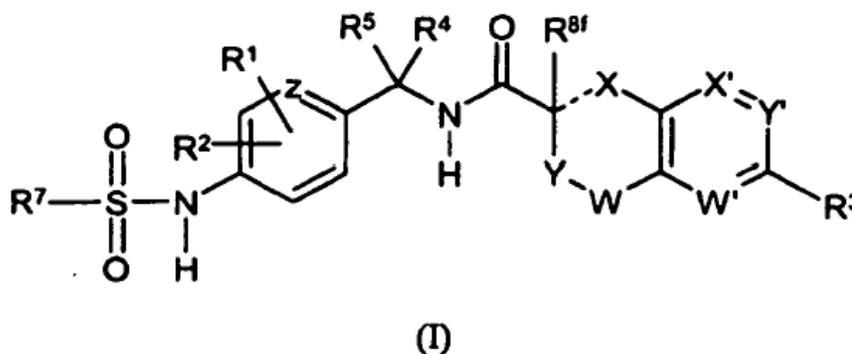
55 Los compuestos proporcionados en este documento pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos por lo tanto pueden ser producidos como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o una mezcla de los mismos. A menos que se indique de otra manera, la descripción o nombre de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones tiene la intención de incluir ambos enantiómeros individuales y sus mezclas, racémicas u otra de estas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en el oficio.

Compuestos

5 Como se publica antes en este documento, los compuestos de la presente invención son útiles para usar en un método de prevención y/o tratamiento de un amplio rango de condiciones, entre ellas, artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebro vascular, uveitis, asma, infarto de miocardio, el tratamiento y profilaxis de síndromes de dolor (agudo y crónico o neuropático), daño cerebral traumático, daño agudo en médula espinal trastornos neurodegenerativos, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal, y trastornos o condiciones autoinmunes en mamíferos.

Con el fin de que la invención aquí descrita se pueda entender más completamente, las siguientes estructuras que representan los compuestos típicos de la invención se publican. Deberá ser entendido que estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no son construidos de ninguna manera como limitantes de esta invención.

10 En consecuencia, en un primer aspecto de la invención, los compuestos que revelan la capacidad de modificar los canales iónicos, *in vivo*, presentan una fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros de este, en donde:

15 W representa O, CR^{8a}R^{8b}, o NR^{8c};

X representa N, O, CR^{8a}, CR^{8a}R^{8b}, o NR^{8c};

Y representa CR^{8d}R^{8e};

W', X', Y' y Z cada uno independientemente representa CR⁸ o N; con tal que W', X' y Y' no sean todos N al mismo tiempo;

20 R¹ y R² cada uno independientemente representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo;

25 R³ representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, acilo, amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa un hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

30 R⁷ representa un alquilo(C₁-C₆); cada R⁸ independientemente representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, acilo, amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo; cada R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} independientemente representa un hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo sustituido o no sustituido; con tal que el enlace punteado sea un doble enlace y R^{8f} esté ausente;

35 R^{8c} representa un hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; y el enlace punteado representa un enlace sencillo o doble; con tal que

i) cuando ambos W y X sean O, y Y' sea CR⁸; entonces al menos uno de R³ y R⁸ sea diferente a H; y

ii) cuando ambos W y X sean CH₂, W' sea N, y Y' sea CR⁸; entonces al menos uno de R³ y R⁸ sea diferente a H.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W', X', Y' y Z cada uno independientemente representa CR⁸.

5 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, uno de W', X', Y' y Z representa N y el resto de cada uno independientemente representa CR⁸.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, dos de W', X', Y' y Z representan N y el resto de cada uno independientemente representa CR⁸.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W y X cada uno independientemente representa CR^{8a}R^{8b}; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

10 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W y X cada uno independientemente representa CH₂; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W representa CR^{8a}R^{8b}; X representa CR^{8a}; y el enlace punteado es un enlace doble.

15 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W representa CH₂; X representa CH; y el enlace punteado es un enlace doble.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, X representa NR^{8c}; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, X representa O; y el enlace punteado es un enlace sencillo.

20 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, W representa CR^{8a}R^{8b}.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde W representa NR^{8c}.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde W representa O.

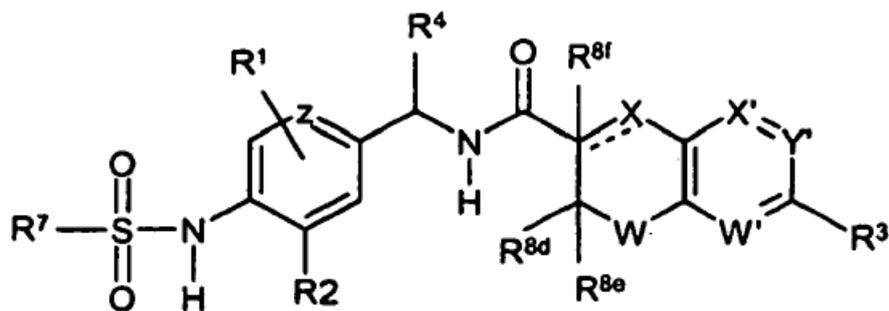
En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, Y representa CR^{8d}R^{8c}.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, Y representa CH₂.

25 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde Y representa NR^{8c}.

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I, en donde Y representa O.

En otra modalidad, con respecto a los compuestos de la invención, el compuesto según la fórmula II



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo, en donde W, W', X, X', Y', Z, y R7 estan definidos por la fórmula I;

5 R¹ y R² cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) -alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfinilo (C₁-C₆) o alquilsulfonilo (C₁-C₆);

R³ representa

10 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halohidroxilo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo alcoxi(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo(C₁-C₆), acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) -alcoxi(C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)] NH-, [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, [hidroxilo alquilo (C₁-C₆)]NH-, cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 6 miembros, [cicloalquilo de 3 a 6 miembros]oxi, o [heterocicloalquil de 3 a 6 miembros]oxi

o

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido con halo, alquilo(C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), [alquilo(C₁-C₆)]₂N-, o hidroxilo,

o

15 heteroarilo de 3 a 6 miembros, cicloalquilo de 3 a 6 miembros alquilo(C₁-C₆), o cicloalquilhidroxialquilo (C₁-C₆) 3-6 de 3 a 6 miembros;

R⁴ representa un hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halógeno, halo alquilo (C₁-C₆), o hidroxialquilo (C₁-C₆);

cada R⁸ independientemente representa

20 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alcoxi (C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), halo hidroxialquilo (C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), alquilsulfinilo (C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)]NH-, [cicloalquilo(C₁-C₆)]NH-, [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, [hidroxialquilo (C₁-C₆)]NH-, [cicloalquilo] oxi de 3 a 6 miembros, [heterocicloalquil]oxi de 3 a 6 miembros o

25 Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, no sustituido o sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), [alquilo (C₁-C₆)]₂N-, carbalcoxi(C₁-C₆), hidroxilo, arilo, alquilarilo (C₁-C₆), halo alquilarilo (C₁-C₆), haloarilo, alcoxiarilo (C₁-C₆), o

Heteroarilo de 3 a 10 miembros, cicloalquilalquilo (C₁-C₆) de 3 a 6 miembros, o cicloalquilo hidroxilo alquilo (C₁-C₆) de 3 a 6 miembros o alquilsulfonilo (C₁-C₆);

30 cada uno de R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} independientemente representan hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) - alquilo (C₁-C₆), o halo alquilo (C₁-C₆); siempre y cuando el enlace punteado sea doble enlace R^{8f} esté ausente;

R^{8c} representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) -alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, o haloalquilo (C₁-C₆); y

el enlace punteado represente un enlace sencillo o doble

En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R⁴ es hidrógeno.

35 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R⁴ es alquilo (C₁-C₆).

En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R⁴ es metilo.

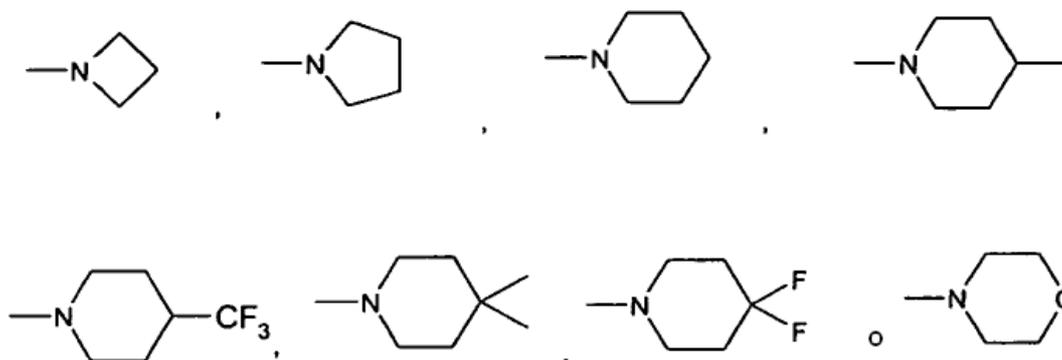
En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R⁷ es Me, Et, Pr, i-Pr, o t-butilo.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R⁷ es Me.

40 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R¹ representa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₆).

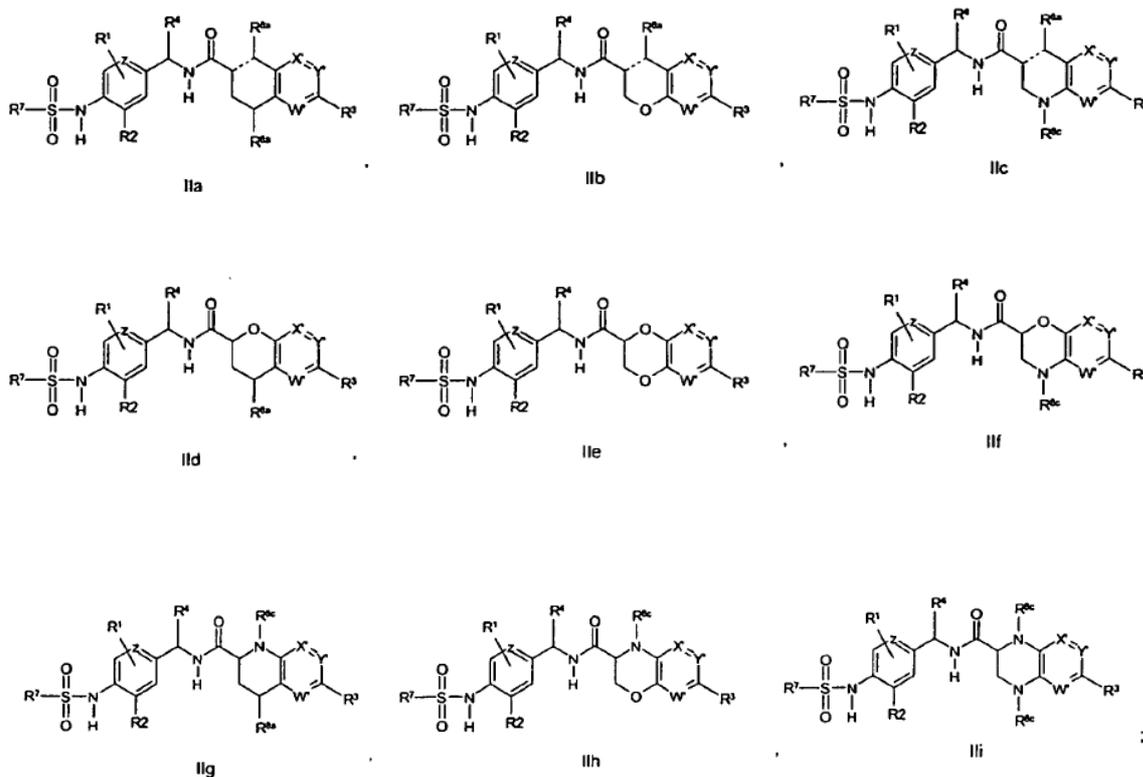
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R¹ representa H o F.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R² representa halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o hidroxialquilo (C₁-C₆).
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R² representa F o metil.
- 5 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, cada uno de R¹ y R² representa F.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, Z representa CH, CF o CCl.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, Z representa N.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R¹ representa H; R² representa Me y Z representa CF.
- 10 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W', X', y Y cada uno independientemente representa CR⁸.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W', X', y Y' cada uno independientemente representa CH.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, uno de W', X', y Y' representa N y el resto de cada uno independientemente representa CR⁸.
- 15 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W' es N y cada uno de X', y Y' es independientemente CR⁸.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W' es N y cada uno de X', y Y' es independientemente CH.
- 20 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W' es N, Y' es CH, y X' es CR⁸.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W y X cada uno independientemente representa CR^{8a}R^{8b}; y el enlace punteado es un enlace sencillo.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa CR^{8a}R^{8b}; X representa CR^{8a}; y el enlace punteado es un enlace doble.
- 25 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa CH₂; X representa CH; y el enlace punteado es un enlace doble.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, X representa NR^{8c}; y el enlace punteado es un enlace sencillo.
- 30 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, X representa O; y el enlace punteado es un enlace sencillo.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa CR^{8a}R^{8b}.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa CH₂.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa NR^{8c}.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa O.
- 35 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W representa NR^{8c} y R^{8c} representa H o Me.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, Y representa CH₂.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, Y representa NR^{8c}.

- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, Y representa O.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, Y representa NR^{8c} y R^{8c} representa H o Me.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula II, cada uno de R^{8d} y R^{8e} representa H.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula II, uno de R^{8d} y R^{8e} representa Me y el otro es H.
- 5 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula II, cada uno de R^{8d} y R^{8e} representa Me.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula II, R^{8f} representa H.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula II, R^{8f} representa Me.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W', X', y Y' cada uno independientemente representa CH y R³ representa OMe, OEt, COMe, NMe₂, o NEt₂.
- 10 En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, el enlace punteado es un enlace sencillo y X es CH₂ o NMe. En otra modalidad particular, X es O.
- En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, el enlace punteado es un enlace doble y X es CH o N.
- En otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, W es CH₂ o NMe. En otra modalidad particular, W es O.
- 15 En incluso otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, el enlace punteado es un enlace sencillo y cada uno de W y X es O.
- En incluso otra modalidad particular, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, el enlace punteado es un enlace sencillo; cada uno de W y X es CH₂; y Y es NMe o O.
- 20 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es F, Br, o Cl.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es Me, i-Pr, t-Bu, OMe, 1-metil-1-trifluorometil-etil, o 1-metil-1-hidroxietil.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es CF₃.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es un cicloalquilo de 3 a 6 miembros.
- 25 En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es ciclopropil, 1-metilciclopropil, 1-hidroxiciclopropil, 1-trifluorometilciclopropil, ciclobutil o ciclopentil.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros.
- En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es



En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I o II, R³ es - C(OMe)(Me)CF₃, -C(OH)(Me)CF₃, -C(Me)₂OH o -C(Me)(OH)-clclopropilo.

5 En una modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I, el compuesto es de acuerdo con la fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh o Ili :



o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo, en donde W', X', Y', Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R^{8a} y R^{8c} son como se describen para la fórmula 1.

10 En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-III, R¹ representa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₆)

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-III, R¹ representa H o F.

En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-III, el compuesto es de acuerdo con la fórmula IIa, IIb o IIc y el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIi, el compuesto es de acuerdo con la fórmula IIa, IIb o IIc y el enlace punteado es un enlace doble.

En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIi, W', X', y Y' cada uno independientemente representa CR⁸.

5 En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIi, W', X', y Y' cada uno independientemente representa CH.

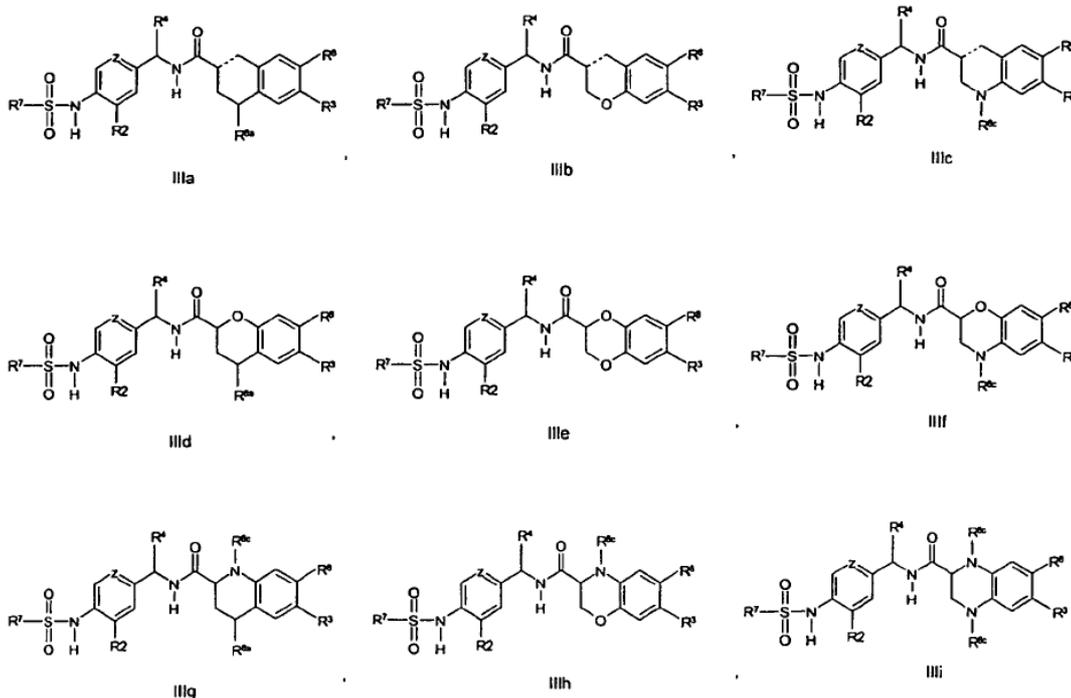
En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIi, uno de W', X', y Y' representa N y el resto de cada uno independientemente representa CR⁸.

10 En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIi, W' es N y cada uno de X', y Y' es independientemente CR⁸.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIi, W' es N y cada uno de X', y Y' es independientemente CH.

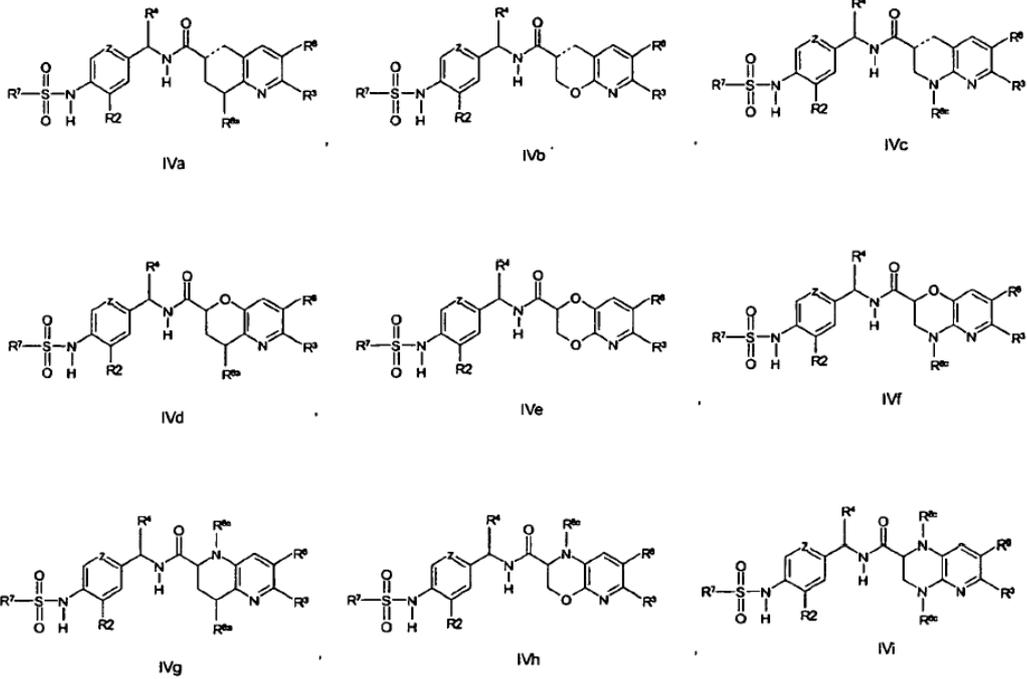
En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-IIc, R^{8a} es H o Me.

15 En otra modalidad, en relación con los compuestos de fórmula I, el compuesto es de acuerdo con las fórmulas IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh o IIIi :



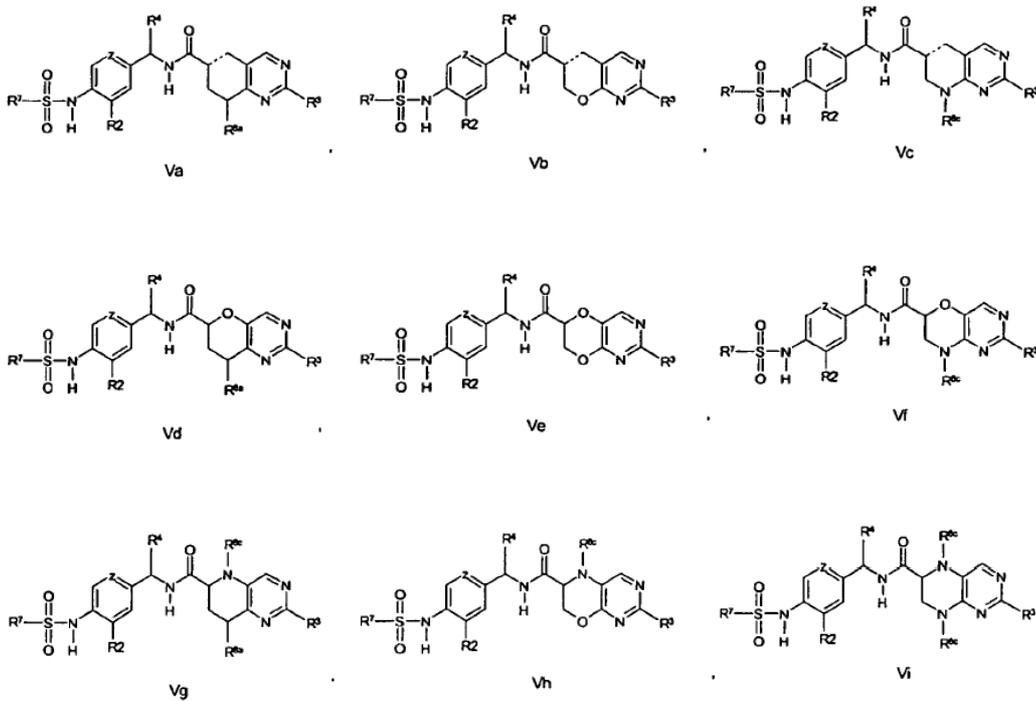
o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo, en donde Z, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, y R^{8c} son como se describen para la fórmula I.

20 En otra modalidad, en relación con los compuestos de fórmula I, el compuesto es de acuerdo con las fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh o IVi:



o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo, en donde Z, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, y R^{8c} son como se describen para la fórmula I.

5 En otra modalidad, en relación con los compuestos de fórmula I, el compuesto es de acuerdo con las fórmulas Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg, Vh o Vi :



o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo, en donde Z, R², R³, R⁴, R⁷, y R^{8c} son como se describen para la fórmula I.

10 En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, Z representa CH, CF o CCl.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, Z representa N.

En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R² representa halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o hidroxil alquilo (C₁-C₆).

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R² representa F o metil.

- 5 En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R² representa Me y Z representa CF.

En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas IIa-IIc, IIIa-IIIc, IVa-IVc, y Va-Vc, el enlace punteado es un enlace sencillo.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas IIa-IIc, IIIa-IIIc, IVa-IVc, y Va-Vc, el enlace punteado es un enlace doble.

- 10 En una modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ es H.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ independientemente representan OMe, OEt, COMe, NMe₂, o NEt₂.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente F, Br, o Cl.

- 15 En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente Me, i-Pr, t-Bu, 1-metil-1-trifluorometiletil, o 1-metil-1-hidroxietil.

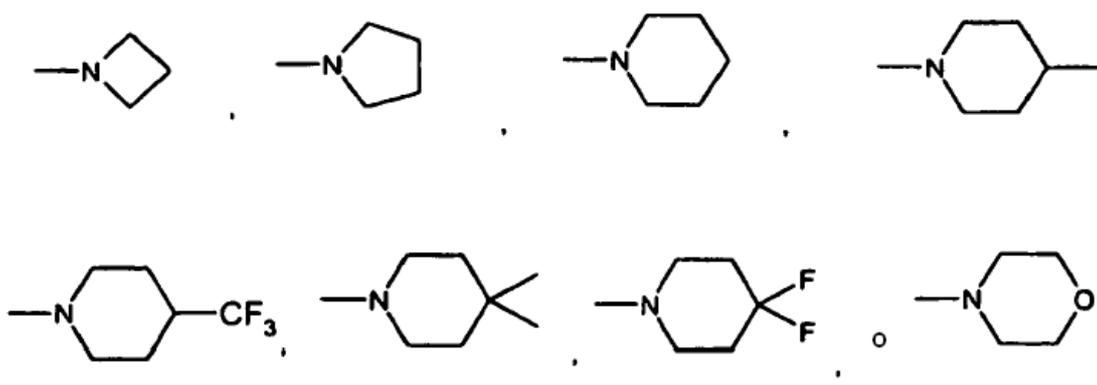
En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente CF₃.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

- 20 En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente ciclopropilo, 1- metilciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente



- 25 En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R³ o R⁸ son independientemente -C(OMe)(Me)CF₃, -C(OH)(Me)CF₃, -C(Me)₂OH o -C(Me)(OH)-ciclopropil.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R⁴ es hidrógeno.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R⁴ es alquilo (C₁-C₆).

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R⁴ es metilo.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R⁷ es alquilo.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R⁷ es Me, Et, Pr, i-Pr, o t-butil.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de las fórmulas I-Vi, R^{8c} es H o Me.

En otra modalidad, en relación con los compuestos de la fórmula I, el compuesto se selecciona a partir de:

- 5 Ácido 6-ter-Butil-croman-2-carboxílico 3-flúor-4-metansulfonilamino-benzilamida;
 Ácido 2H-cromeno-3-carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido croman-2-carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4- metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 6-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 10 Ácido 6-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 6-cloro-croman-3- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 4-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 15 Ácido 2-(2,2,2-Trifluor-1,1-dimetil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 2-(2,2,2-trifluor-1,1 -dimetil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 20 Ácido 2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido (R)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido (S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2- carboxílico [1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido (S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 25 Ácido (R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido 2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 Ácido (R)-2-(1-Metox-1-metil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 30 Ácido (S)-2-(1-Metoxi-1-metil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 ácido (S)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 35 ácido (R)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
 ácido (R)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;

Ácido (S)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;

Ácido (S)-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;

5 Ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-2- carboxílico [(R)-1-(2-flúor-4-metansulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;

Ácido (R)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(3-flúor-4-metansulfonilaminofenil)- etil]-amida; y

10 Ácido (R)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2- carboxílico [(R)-1-(3-cloro-4-metansulfonilaminofenil)- etil]-amida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las variantes isotópicas del mismo, los estereoisómeros y tautómeros del mismo.

15 En incluso otras modalidades particulares, los compuestos de la invención se publican y pueden ser seleccionados a partir de un listado exhaustivo de tales compuestos, establecida más adelante en este documento en la Tabla 1. La Tabla contiene en exceso 15 compuestos que han sido o pueden ser sintetizados y tienen un grupo, con actividad demostrada en su capacidad de modificación de los canales iónicos, *in vivo*, y por lo tanto el funcionamiento en las aplicaciones terapéuticas establecidas en este documento en relación con la capsaicina y con el receptor vanilloide.

20 Como se discute anteriormente, los compuestos apropiados capaces de modificar los canales iónicos *in vivo*, pueden ser seleccionados a partir de aquellos enumerados en la Tabla 1, a continuación y pueden ser preparados ya sea como se muestra o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profarmaco del mismo; y los estereoisómeros y tautómeros del mismo. Todas estas variantes están contempladas en este documento y están dentro del alcance de la presente invención.

25 En ciertos aspectos, la presente invención proporciona los profarmacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las anteriores fórmulas. Los profarmacos son derivados de los compuestos de la invención, los cuales presentan grupos con capacidad de dividirse y se convierten mediante la solvólisis o bajo condiciones fisiológicas de los compuestos de la invención, los cuales son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ésteres derivados de la colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

30 Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma ácida como en sus formas derivadas del ácido, pero la forma ácida frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo del mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profarmacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los profesionales del oficio, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante la reacción del ácido original con un apropiado alcohol, o amidas preparadas mediante la reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o mezcla de anhídridos. Los ésteres alifáticos o aromáticos, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos
35 colgantes de esta invención son los profarmacos preferidos. En algunos casos es deseable preparar ésteres dobles tipo profarmacos tales como los ésteres alquilo (aciloxi) o ésteres alquilo ((alcoxicarbonilo)oxi). Son preferidos los ésteres de alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₈, arilo, arilo C₇ a C₁₂ sustituido, y arilalquilo C₇ a C₁₂ de los compuestos de la invención.

MÉTODOS DE ENSAYO

40 Modelo de Lesión por Constricción Crónica (Modelo CCI):

Ratas macho Sprague-Dawley (270-300 g; B.W., Charles River, Tsukuba, Japan) se utilizan. La operación de lesión por constricción crónica (CCI) se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito por Bennett y Xie (Bennett, G.J. and Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988). En resumen, los animales son anestesiados con pentobarbital sódico (64.8 mg/kg, i.p.) y el nervio ciático común izquierdo se expone a nivel de la mitad del muslo por disección roma a través
45 del biceps femoral. Una porción del nervio ciático proximal a su trifurcación se libera de un tejido adherente y 4 ligaduras (4-0 sedas) son atadas ligeramente a este con cerca de 1 mm de espacio. Una operación simulada se lleva a cabo igual que la cirugía CCI, excepto para la ligadura del nervio ciático. Dos semanas después de la cirugía, la alodinia mecánica se evalúa mediante la aplicación de pelos de Von Frey (VFHs) a la superficie plantar de la pata trasera. La más baja cantidad de fuerza VFH requerida para provocar una respuesta, se registra como el umbral de retirada de la pata (PWT). La prueba de VFH se lleva a cabo a 0.5, 1 y 2 hr después de la dosificación. Los datos
50 experimentales se analizan utilizando el test de Kruskal-Wallis seguido de un test de Dunn para múltiples comparaciones o el test de Mann-Whitney U para comparaciones por pares.

Permeabilidad Caco-2

La permeabilidad Caco-2 se mide de acuerdo con el método descrito en Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997).

5 Las células Caco-2 se hacen crecer sobre soportes de filtros (sistema de inserto multideposito Falcon HTS) durante 14 días. El medio de cultivo se remueve tanto del compartimento apical como del basolateral y las monocapas se pre incuban con 0.3 ml de solución reguladora apical precalentada y 1.0 ml de solución reguladora basolateral durante 0.75 horas a 37°C en un baño de agua con agitación a 50 ciclos/min. La solución reguladora apical consiste de Solución Salina Balanceada de Hanks, 25 mM de D-glucosa monohidrato, 20 mM de Solución reguladora Biológica MES, CaCl₂ 1.25 mM y MgCl₂ 0.5 mM (pH 6.5). La solución reguladora basolateral consiste de Solución Salina Balanceada de Hanks, 25 mM de D-glucosa monohidrato, 20 mM de Solución reguladora Biológica HEPES, 1.25 mM de CaCl₂ y 0.5 mM de MgCl₂ (pH 7.4). Al final de la pre incubación, el medio se retira y la solución del compuesto a evaluar (10mM) en solución reguladora se adiciona al compartimento apical. Los insertos se mueven a los pozos que contienen solución reguladora basolateral fresca y se incuban por 1 hr. La concentración del fármaco en la solución reguladora se determina mediante análisis por LC/MS.

15 La velocidad de flujo (F, masa/tiempo) se calcula a partir de la pendiente de la aparición acumulativa del sustrato sobre el lado del receptor y del coeficiente aparente de permeabilidad (Papp) se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Papp (cm/seg)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

20 donde SA es el área superficial para transporte (0.3 cm²), VD es el volumen del donante (0.3ml), MD es la cantidad total del fármaco en el lado del donante a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa es determina mediante el transporte de amarillo Lucifer.

Enlace de dofetilida humana

25 Una pasta celular de las células HEK-293 que expresen el producto HERG puede ser suspendida en volumen de 10 veces de solución reguladora Tris 50 mM, ajustada a pH 7.5 a 25°C con HCl 2 M que contiene 1 mM de MgCl₂, 10 mM de KCl. Las células son homogenizadas utilizando un homogenizador Polytron (al máximo poder durante 20 segundos) y se centrifugan a 48,000g por 20 minutos a 4°C. El pellet se re suspendió, homogenizó y centrifugó una vez más de la misma manera. El sobrenadante resultante se descartó y el pellet final se re suspendió (volumen de 10 veces de solución reguladora Tris 50 mM) y se homogenizó al máximo poder por 20 segundos. El homogeneizado de la membrana se dividió en alícuotas y se almacena a -80°C hasta su uso. Una alícuota se utiliza para la determinación de la concentración de la proteína usando un Kit de Valoración Rápida de Proteínas y un lector de placa ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, la solución stock y los equipos se mantienen en hielo todas las veces. Para los ensayos de saturación, los experimentos son conducidos en un volumen total de 200 µl. La saturación se determina mediante la incubación de 20 µl de [3H]-dofetilida y 160 µl de homogeneizado de membrana (20-30 µg de proteína por pozo) durante 60 min a baja temperatura en ausencia o presencia de dofetilida 10 mM a una concentración final (20 µl) para enlace total o no específico, respectivamente. Todas las incubaciones se terminan mediante la filtración rápida a vacío sobre papeles de filtro en fibra de vidrio humedecidos con polieterimida (PEI) utilizando cultivador de células Skatron seguido por dos lavados con solución reguladora Tris 50 mM (pH 7.5 a 25°C). La radioactividad del receptor unido se cuantifica mediante el recuento de centelleo líquido utilizando un contador Packard LS.

40 Para el ensayo de competencia, los compuestos se diluyen en placas de 96 pozos de polipropileno como diluciones de 4 puntos en formato semilog. Todas las diluciones se llevan a cabo primero en DMSO y luego se transfieren en solución reguladora Tris 50 mM (pH 7.5 a 25°C) que contiene 1 mM de MgCl₂, 10 mM de KCl con lo cual la concentración final de DMSO llega a ser igual a 1%. Los compuestos se dispensan por triplicado en las placas de ensayo (4 µl). Los pozos de enlace total y el enlace no específico se establecen en 6 pozos como vehículo y 10 mM de dofetilida a concentración final, respectivamente. El radioligando se prepara a una concentración final de 5.6x y esta solución se añade a cada pozo (36 µl). El ensayo se inicia mediante la adición de YSi poli-L-lisina perlas Scintillation Proximity Assay (SPA) (50 µl, 1 mg/pozo) y las membranas (110 µl, 20 mg/pozo). La incubación se continúa durante 60 min a baja temperatura. Las placas se incuban por otras 3 horas a temperatura ambiente para que las perlas se decanten. La radioactividad del receptor unido se cuantifica por recuento mediante el contador de placa Wallac MicroBeta.

Ensayo HERG

Las células HEK 293 que expresan establemente el canal de potasio HERG, se utilizan para estudios electrofisiológicos. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK se puede encontrar en otras partes (Z. Zhou et al., 1998, Biophysical Journal, 74, pp230-241). Antes del día de experimentación, las células se cultivan de los matraces de cultivo y se siembran sobre cubreobjetos de vidrio en un Medio Mínimo Esencial estándar (MEM) con 10% de suero Fetal de becerro (FCS). Las células sembradas se almacenan en un incubador a 37°C manteniéndolas en una atmósfera de 95%O₂/5%CO₂. Las células se estudian entre 15 a 28 horas después del cultivo.

Las corrientes HERG se estudian usando técnicas estándar patch clamp en el modo de célula completa. Durante el experimento las células se superfusionan con una solución estándar externo de la siguiente composición (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; a pH 7.4 con NaOH. Los registros de célula completa se hacen utilizando un amplificador patch clamp y pipetas de patch los cuales tienen una resistencia de 1 a 3MΩ cuando se fijan con la solución estándar interna de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, a pH 7.2 con KOH. Únicamente aquellas células con resistencias de acceso por debajo de 15MΩ y las resistencias selladas >1GΩ son aceptadas para otra experimentación. La compensación de la resistencia de las series se aplica hasta un máximo del 80%. No se hace sustracción de fugas. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable depende del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de la compensación de las resistencias de series que pueden seguramente ser utilizadas. Siguiendo la realización de la configuración de la célula completa y con tiempo suficiente para la diálisis de la célula con la solución de pipeta (>5min), un protocolo de voltaje estándar se aplica a la célula para evocar las corrientes de membrana. El protocolo de voltaje es de la siguiente manera. La membrana se despolariza de un potencial de mantenimiento de -80mV a +40mV durante 1000ms. Este se sigue por una rampa de descenso del voltaje (velocidad 0.5mV msec⁻¹) y de regreso al potencial de mantenimiento. El protocolo de voltaje se aplica continuamente a una célula durante todo el experimento cada 4 segundos (0.25Hz). La amplitud de la corriente de pico provocado alrededor de -40mV durante la rampa se determina. Una vez que las respuestas de corriente evocada estables se obtienen en la solución externa, el vehículo (0.5% de DMSO en la solución de estándar externa) se aplica durante 10-20 min mediante una bomba peristáltica. Siempre que haya cambios mínimos en la amplitud de las respuestas de la corriente evocada en la condición del vehículo control, el compuesto de prueba de cualquiera de 0.3, 1, 3 o 10mM se aplica durante un periodo de unos 10 min. El periodo de 10 min incluye la duración del tiempo en el cual el suministro de la solución está pasando a través del tubo del recipiente de la solución a la cámara de registro a través de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución del compuesto es mayor de 5 min después de que la concentración del fármaco en el depósito de la cámara alcance la concentración pretendida. Hay un periodo de lavado posterior de 10-20min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se exponen a altas dosis de dofetilida (5mM), un bloqueador específico IKr, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos se llevan a cabo a baja temperatura (23 ± 1°C). Las corrientes de membrana evocadas se registran en línea en un ordenador, se filtran a 500-1 KHz (Bessel -3dB) y se muestrean a 1-2KHz utilizando el amplificador patch clamp y un software específico para el análisis de los datos. La amplitud de corriente pico, la cual generalmente se presenta a cerca de -40mV, se mide fuera de línea en el computador.

La media aritmética de los diez valores de amplitud se calcula bajo las condiciones del vehículo control y en la presencia del fármaco. El descenso porcentual de IN en cada experimento se obtiene mediante el valor normalizado de corriente utilizando la siguiente fórmula: $IN = (1 - ID/IC) \times 100$, en donde ID es el valor de la corriente media en presencia del fármaco e IC es el valor de la corriente media bajo las condiciones de control, y la media aritmética en cada experimento se define como el resultado del estudio.

Vida media en microsomas de hígado humano (HLM)

Los compuestos de prueba (1 mM) se incuban con 3.3mM de MgCl₂ y 0.78 mg/mL de HLM (HL101) en solución reguladora de fosfato de potasio 100mM (pH 7.4) a 37°C sobre las placas de 96 pozos profundos. La mezcla de reacción se divide en dos grupos, un grupo sin P450 y un grupo con P450. La NADPH se agrega solamente a la mezcla de reacción del grupo P450. Una alícuota de las muestras del grupo P450 es recolectada a un punto de tiempo de 0, 10, 30, y 60 min, cuando el punto de tiempo 0 min indica el tiempo en el cual la NADPH es adicionada en la mezcla de reacción del grupo P450. Una alícuota de muestras del grupo sin P450 se recolecta a un punto de tiempo de -10 y 65 min. Las alícuotas recolectadas se extraen con solución de acetonitrilo que contiene un estándar interno. La precipitación de las proteínas se hace girar en una centrífuga (2000 rpm, 15 min). La concentración del compuesto en el sobrenadante se determina mediante el sistema LC/MS/MS.

El valor de vida media se obtiene mediante el registro del logaritmo natural de la relación del área de pico de los compuestos / estándar interno contra el tiempo. La pendiente de la línea del mejor ajuste a través de los puntos proporciona la velocidad del metabolismo (k). Esta se convierte al valor de vida media utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Vida Media} = \ln 2 / k$$

Modelo OA inducido por Mono-Yodoacetato (MIA)

5 Ratas macho de 6 semanas de edad Sprague-Dawley (SD, Japan SLC o Charles River Japan) son anestesiadas con pentobarbital. El sitio de inyección (rodilla) de MIA es afeitado y limpiado con etanol del 70%. Veinticinco ml de solución MIA o solución salina se inyectan en la articulación de la rodilla derecha utilizando una aguja 29G. El efecto de la lesión de la articulación sobre la distribución del peso a través de la rodilla derecha (lesionada) y la rodilla izquierda (sin tratar) se evalúa utilizando un probador de incapacidad (Linton Instrumentation, Norfolk, UK). La fuerza ejercida por cada extremidad posterior se determina en gramos. La deficiencia de soporte del peso (WB) se determina por la diferencia de peso cargado en cada pata. Las ratas se entrenan para medir el WB una vez a la semana hasta 20 días después de la inyección de MIA. Los efectos analgésicos de los compuestos se miden a los 10 21 días después de la inyección de MIA. Antes de la administración del compuesto, el "pre-valor" de deficiencia de WB se mide. Después de la administración de los compuestos, la atenuación de las deficiencias de WB se determina como efectos analgésicos.

Hiperalgnesia mecánica y térmica inducida por el Adyuvante Completo de Freund (CFA) en ratas. Hiperalgnesia Térmica

15 Ratas macho SD de 4 semanas de edad se utilizan. El Adyuvante Completo de Freund (CFA, 300 mg de Mycobacterium Tuberculosis H37RA (Difco, MI) en 100 µL de parafina líquida (Wako, Osaka, Japan)) se inyectan en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, la hiperalgnesia térmica se determina por el método descrito previamente (Hargreaves et al., 1988) utilizando el aparato de prueba plantar (Ugo-Basil, Varese, Italy). Las ratas se adaptan al ambiente de la prueba durante al menos 15 5 minutos antes de cualquier estimulación, se aplica calor radiante a la superficie plantar de una pata trasera y las latencias de retirada de la pata (PWL, segundos) se determinan. La intensidad de calor radiante se ajusta para producir la PWL estable de 10 a 15 segundos. El compuesto de prueba se administra en un volumen de 0.5 mL por 100 g del peso corporal. Las PWL se miden después de 1, 3 o 5 horas después de la administración del fármaco.

Hiperalgnesia mecánica

25 Ratas macho SD de 4 semanas de edad se utilizan. CFA (300 mg de Mycobacterium Tuberculosis H37RA (Difco, MI) en 100 µL de parafina líquida (Wako, Osaka, Japan)) se inyectan en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, la hiperalgnesia mecánica se evalúa mediante la medición del umbral de retirada de la pata (PWT, gramos) al presionar utilizando el Medidor de analgesia (Ugo-Basil, Varese, Italy). Los animales se retienen suavemente, y una presión cada vez mayor se aplica a la superficie dorsal de la pata trasera por medio de una punta plástica. La presión requerida para obtener la retirada de la pata se determina. El compuesto de prueba se administra en un volumen de 0.5 mL por 100 g de peso corporal. Las PWT se miden después de 1, 3 o 5 horas después de la administración del fármaco.

Composiciones Farmacéuticas

35 Cuando se emplean como preparaciones farmacéuticas, los compuestos de esta invención por lo general se administran en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden ser preparadas de una manera bien conocida en el oficio farmacéutico y comprenden al menos una actividad del compuesto.

40 Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto actualmente administrada por lo general será determinada por el médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la vía de administración escogida, la administración actual del compuesto, la edad, peso, y respuesta de un paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención, se pueden administrar mediante una variedad de rutas a modo de ejemplo no limitante, por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de liberación, los compuestos de esta invención preferiblemente se formulan ya sea como composiciones inyectables u orales o como pomadas, como lociones o como parches, todas para la administración transdérmica.

50 Las composiciones para administración por vía oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas a granel, suspensiones, o graneles de polvos. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones que se presentan en formas de dosis unitarias facilitan la precisión de la dosificación. El término "formas de dosis unitarias" se refiere a apropiadas unidades separadas físicamente como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un apropiado excipiente farmacéutico. Las formas típicas de dosis unitarias incluyen

5 ampollas prellenadas, ampollas medidas o jeringas de líquido de la composición o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, los compuestos del ácido furansulfónico son usualmente un componente menor (cerca de 0.1 a 50% por peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a cerca del 40% por peso) siendo el resto diferentes vehículos o portadores y auxiliares de proceso, para producir la forma de dosificación deseada.

10 Las formas líquidas apropiadas para la administración oral pueden incluir un apropiado vehículo acuoso o no acuoso con soluciones reguladoras, agentes suspensores y dispersantes, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: unos aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; unos excipientes tales como almidón o lactosa, unos agentes de desintegración tales como ácido alginico, primogel o almidón de maíz; unos lubricantes tales como estearato de magnesio; unos deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; unos agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o unos agentes saborizantes tales como hierbabuena, salicilato de metilo, o saborizante de naranja.

15 Las composiciones inyectables se basan por lo general en soluciones inyectables salinas estériles o soluciones salinas de soluciones reguladoras de fosfato u otros portadores de inyectables conocidos en el oficio. Como siempre, el compuesto activo en tales composiciones es por lo general un componente menor, frecuentemente siendo aproximadamente el 0.05 al 10% por peso siendo el resto el portador del inyectable y similares.

20 Las composiciones transdérmicas, por lo general se formulan como un ungüento tópico o crema que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s), generalmente en un rango de cantidad cercano al 0.01 al 20% por peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1 al 20% por peso, preferiblemente de cerca 0.1 al 10% por peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0.5 al 15% por peso. Cuando se fórmula como un ungüento, los ingredientes por lo general estarán combinados con alguna parafina o con una base unctuosa miscible en agua. De manera alterna, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con, por ejemplo, una base cremosa de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en el oficio y generalmente incluyen ingredientes adicionales para incrementar la penetración dérmica de estabilidad del (los) ingrediente(s) activo(s) o de la formulación.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados mediante un mecanismo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica puede ser realizada utilizando un parche ya sea de depósito o membranas del tipo poroso, o de una variedad de matrices de un sólido.

30 Los componentes descritos anteriormente para la administración de las composiciones por vía oral, inyectables o tópicos son simplemente representativos. Otros materiales así como técnicas de proceso y similares se publican en Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, la cual se incorpora en este documento como referencia.

35 Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados en formas de liberación sostenida o sistemas de liberación sostenida del fármaco. Una descripción de materiales representativos de liberación sostenida pueden ser encontrados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas relativas que pueden ser preparadas de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no está limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 - Comprimidos

40 Un compuesto de la invención se mezcla en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso de aproximadamente 1:2. Una cantidad menor de estearato de magnesio se adiciona como lubricante. La mezcla forma comprimidos de 240-270 mg (que contienen 80 a 90 mg del compuesto activo por tableta) en una prensa de compresión

Formulación 2 - Cápsulas

45 Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso de aproximadamente 1:1. La mezcla es llenada en cápsulas de 250 mg (125 mg del compuesto activo por capsula).

Formulación 3 - Líquida

50 Un compuesto de la invención (125 mg) puede ser mezclado con sacarosa (1.75 g) y goma xantana (4 mg) y la mezcla resultante puede ser mezclada, pasada a través de un tamiz de malla No. 10 U.S., y luego mezclada con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua.

El benzoato de Sodio (10 mg), sabor, y color se diluyen con agua y se adicionan con agitación. Se adiciona suficiente agua para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 - Comprimidos

5 Un compuesto de la invención puede ser mezclado como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso de aproximadamente 1:2. Una cantidad menor de estearato de magnesio se adiciona como lubricante. La mezcla forma comprimidos de 450 a 900 mg (que contienen de 150 a 300 mg del compuesto activo) en una prensa de compresión.

Formulación 5 - Inyección

10 Un compuesto de la invención se disuelve o suspende en un medio acuoso estandarizado de solución salina estéril inyectable a una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

Formulación 6 - Tópica

15 El alcohol estearílico (250 g) y el petrolato blanco (250 g) son fundidos en cerca de 75°C y luego la mezcla de un compuesto de la invención (50 g) metilparabeno (0.25 g), propilparabeno (0.15 g), lauril sulfato de sodio (10 g), y propilen glicol (120 g) se disuelven en agua (cerca de 370 g) y se adicionan y el resultado de la mezcla es agitada hasta que este se congele.

Métodos De Tratamiento

20 Los presentes compuestos se utilizan como agentes terapéuticos para usar en un método para el tratamiento de condiciones en mamíferos. En consecuencia, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención encuentran su uso terapéutico en un método para la prevención y/o el tratamiento de condiciones neurodegenerativas, autoinmunes e inflamatorias en mamíferos incluyendo humanos. Por lo tanto, y como se dijo anteriormente, la presente invención incluye dentro de sus objetivos, y se extiende a, los métodos de tratamiento relatados, así como a los compuestos para usar en tales métodos y para la preparación de medicamentos útiles para dichos métodos.

25 En un método del aspecto del tratamiento, esta invención describe los compuestos para usar en un método de tratamiento de mamíferos susceptibles o afligidos con una condición asociada con artritis, uveitis, asma, infarto de miocardio, daño cerebral traumático, daño agudo en médula espinal, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunes, cuyos métodos comprenden la administración de una cantidad efectiva de una o más de las composiciones farmacéuticas aquí descritas.

30 En incluso otro aspecto del método de tratamiento, esta invención describe los compuestos para usar en un método de tratamiento de mamíferos susceptibles o afligidos con una condición que eleva las respuestas al dolor o que se relaciona con el desbalance en el mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales. Los compuestos se usan como analgésicos para el tratamiento del dolor de varias génesis o etiologías, por ejemplo, dolor agudo e inflamatorio (tal como el dolor asociado con la osteoartritis y la artritis reumatoidea); varios síndromes neuropáticos de dolor (tales como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, distrofia del reflejo simpático, neuropatía diabética, síndrome de Guillian Barre, fibromialgia, dolor de miembro fantasma, dolor post-mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía HIV, y quimioterapia inducida y otras neuropatías iatrogénicas); dolor visceral, (tales como aquellas asociadas con la enfermedad de reflejo gastroesofágico, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatoria, pancreatitis, y varios trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y dolor de cabeza (tales como migraña, dolor de cabeza en racimos y dolor de cabeza tensional).

40 Dentro de los aspectos del método de tratamiento, esta invención describe los compuestos para utilizar un método de tratamiento en mamíferos susceptibles o afligidos con enfermedades neurodegenerativas y trastornos tales como, por ejemplo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos en los cuales son intermedios o son el resultado de una neuroinflamación tal como, por ejemplo daño cerebral traumático, accidente cerebro vascular, y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente tales como, por ejemplo manía depresiva, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos del cognoscitivo; epilepsia y trastornos de ataque; próstata, disfunción de la vejiga y del intestino tales como, por ejemplo incontinencia urinaria, vacilación urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad respiratoria y de las vías respiratorias y trastornos tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad aérea reactiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos los cuales son mediados como resultado de una inflamación tal como, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis, infarto del miocardio, varios desórdenes y trastornos autoinmunes, uveitis y arterosclerosis; picazón/prurito tales como, por ejemplo, psoriasis; alopecia (pérdida de cabello); obesidad; trastornos de lípidos; cáncer; presión sanguínea; daño

en médula espinal; y métodos de trastornos renales que comprenden la administración de una cantidad efectiva que previene una condición o trata una condición de una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

5 Los rangos de niveles de dosis de inyección de aproximadamente 0.1 mg/kg/hora o al menos de 10 mg/kg/hora, todas a partir de la 1 a las 120 horas y especialmente de las 24 a las 96 horas. Un bolo de precarga de aproximadamente 0.1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg o más, también puede ser administrado para lograr los niveles estables de estado estacionario. La dosis máxima total no se espera que exceda cerca de 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

10 Para la prevención y/o tratamiento de condiciones a largo plazo, tales como las condiciones neurodegenerativas y autoinmunes, el régimen de tratamiento usualmente se alarga durante algunos meses o años y de esta manera la dosificación oral se prefiere para la conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, de uno a cinco y especialmente de dos a cuatro y por lo general tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona cerca de 0.01 a 20 mg/kg del compuesto o de sus derivados, con dosis preferidas cada una proporcionando cerca de 0.1 a de 10 mg/kg y especialmente de aproximadamente 1 a 5 mg/kg.

15 Las dosis transdérmicas generalmente se seleccionan para proporcionar niveles en sangre similares o inferiores que se logran utilizando dosis de inyección.

20 Cuando se utilizan para prevenir el inicio de una condición neurodegenerativa, autoinmune o inflamatoria, los compuestos de esta invención o sus derivados, serán administrados a un paciente en riesgo de desarrollo de la condición, por lo general con el asesoramiento y supervisión del médico, en los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo de desarrollo de una condición particular generalmente se incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la condición, o aquellos quienes han sido identificados por pruebas genéticas o de selección por ser particularmente susceptibles al desarrollo de la condición.

25 Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el agente activo solo o se pueden administrar en combinación con otros agentes, incluyendo otros derivados activos. Un antagonista de VR1 puede ser útil combinado con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, un antagonista de VR1, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se define anteriormente, se puede administrar de manera simultánea, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

35 un fármaco antiinflamatorio no-esteroidal (NSAID), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufén, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, keterolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;

un barbitúrico sedante, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

40 una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

un antagonista H1 que tiene una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;

45 un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofen, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;

50 un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidina carboxílico, budipino, 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, modafinil, 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 anticonvulsivo, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 5 • un antagonista de la taquiquinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (aR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil) benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naffthiridina-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);
- 10 • un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutina, tolterodina, propiverina, trospio cloruro, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
 - un analgésico derivado de la anilina de alquitrán en particular paracetamol;
- 15 • 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, palindore, eplivanserina, osanetanto, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- un beta-adrenergico tal como propranolol;
- 20 • un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
 - un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
 - un agonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- 25 • un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (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®;
- 30 • 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-metilenedioxi-fenil)-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;
- 35 • un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1a,3a,5a)(3-amino-metilbiciclo [3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3_aminometil-5_netil-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-dimetilciclopentil)-acético, ácido (3S,SR)-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 y ácido (3R, 4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- 40 • un cannabinoide;
- 45

- un inhibidor de la reabsorción de la serotonina tal como sertralina, metabolito de la sertralina demetilsertalina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), fluvoxamina, paroxetinae, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 5 • un inhibidor de la reabsorción (norepinefrina) noradrenalina, tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserin, bupropion, metabolito del bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de la reabsorción de la noradrenalina selectivo tal como reboxetina, en particular (S, S)-reboxetina;
- 10 • un inhibidor dual de la reabsorción de la serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de la venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de la clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran y imipramina;
- 15 • un inhibidor inducible de la sintasa del óxido nítrico tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteina, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteina, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteina, 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]-S-cloro-3-piridinacarbonitrilo; 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-tiazolebutanol, -2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezil;
- 20 • un antagonista de la 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;
- 25 • un antagonista B4 de leucotrieno; tal como ácido1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentano carboxílico (CP-1 05696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO- 4057) o DPC-11870,
- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 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 bloqueador del canal de sodio, tal como lidocaína;
- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetron;
- 30 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de estos.

En la medida que pueda ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o condición particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contenga un compuesto de acuerdo con la invención, puede ser convenientemente combinada en la forma de un kit apropiado para la coadministración de las composiciones.

Preparación de los Compuestos

Los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir de materias primas disponibles fácilmente utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Será apreciado que, cuando las condiciones del proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, solventes, presiones, etc.) se dan, otras condiciones del proceso también pueden ser utilizadas a menos que se indique de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero tales condiciones se pueden determinar por alguien de habilidad en el oficio mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será evidente para aquellos de habilidad en el oficio, pueden ser necesarios para prevenir grupos protectores convencionales ciertos grupos funcionales de sufrir reacciones no deseadas. La elección de un apropiado grupo protector para un grupo funcional particular así como las condiciones apropiadas para la protección y desprotección son bien conocidas en el oficio. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, y las referencias citadas en ese documento.

Los compuestos diana se sintetizan mediante reacciones conocidas resumidas en los siguientes esquemas. Los productos se aíslan y purifican mediante procedimientos estándar conocidos. Tales procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía de columna o HPLC.

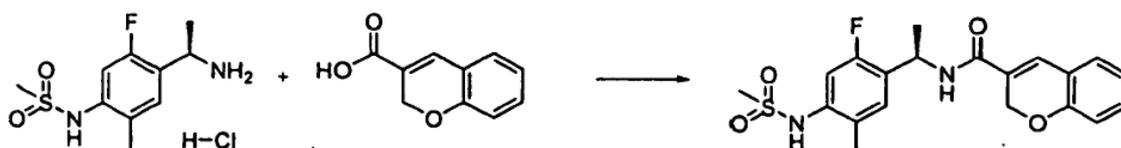
5 En esta especificación, especialmente en "Síntesis General" y "Ejemplos", las siguientes abreviaturas pueden y deben ser utilizadas:

	BEP	2-bromo-1-etilpiridinio tetrafluoroborato
	BOP	benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato
	CDI	2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio cloruro
	Co(TPP) .	5, 10, 15, 20 tetrafenil-21H, 23H porfina Co(II)
10	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DME	1,2-dimetoxietano, dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
15	EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrógeno cloruro)
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	HBTU	O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
20	MeOH	metanol
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	PdCl ₂ (pddf)·CH ₂ Cl ₂	complejo paladiodicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-diclorometano
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético

25 Síntesis General

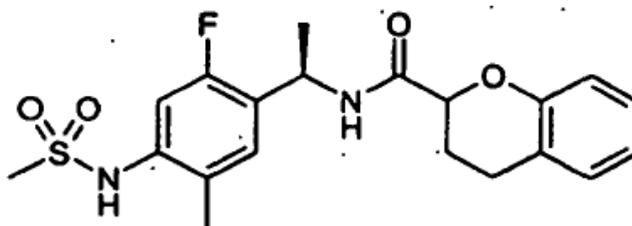
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de los procesos bien conocidos para la preparación de los compuestos de este tipo, por ejemplo como se muestra en los siguientes Esquemas de reacción. El término "grupo protector", como se utiliza de ahora en adelante, significa un grupo protector hidroxilo o amino el cual se selecciona de típicos grupos protectores hidroxilo o amino descritos en Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999).

Ejemplo 1

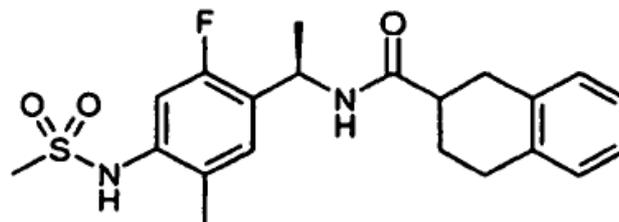


(R)-N-(1-(2-Fluoro-5-metil-4-(metilsulfoamido)fenil)etil)-2h-cromeno-3-carboxamida

A una solución de ácido 2*H*-cromeno-3- carboxílico (0.015 g, 0.085 mmol), *N*-[4-((*R*)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (20.00 mg, 0.07 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-
 5 il)uronio hexafluorofosfato (0.032 g, 0.085 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.39 g) se adicionó *N,N*diisopropiletilamina (0.046 g, 0.35 mmol). Se adicionó Tetrahidrofurano (0.38 g) para diluir la solución. La reacción se agitó durante la noche. A continuación fue concentrada y purificada por HPLC para obtener the
 10 producto (10.8mg, 37%) un sólido. $m/z = 405.1$ ($M + 1$). $^1\text{H-NMR}$ (400MH, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 7.66$ Hz), 7.37 (s, 1H) 7.30-7.21 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, $J = 11.41$ Hz), 6.96 (dt, 1H, $J = 7.54$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 7.81$ Hz), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.41 (d, 3H, $J = 7.07$ Hz).

Ejemplo 2Ácido -2- carboxílico [(*r*)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etilamida

A un vial que contiene ácido croman-2- carboxílico (19 mg, 0.1 mmol), se le adicionó una solución de HATU (40 mg, 0.1 mmol), DIPEA (42 μl , 0.24 mmol) y DMAP (1 mg, 0.01 mmol) en DMF anhidro (1.5 mL). Después de agitar
 15 durante 5 minutos, una solución de *N*-[4-((*R*)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (25 mg, 0.09 mmol) y DIPEA (21 μl , 0.12 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se le adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en solución de NaHCO_3 saturada (30 mL) y se extrajo con
 20 EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 3% MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (14 mg, 37%) como un sólido. $m/z = 407.2$ ($M + 1$), r.t. = 2.99 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO) δ 9.19 (1H, d), 8.38 (1H, dd), 7.29 - 7.03 (4H, m), 6.92 - 6.81 (2H, m), 5.21- 5.12 (1H, m), 4.62- 4.54 (1H, m), 3.01 (3H, d), 2.85 - 2.73 (1H, m), 2.68 - 2.60 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.15 - 2.06 (1H, m), 1.99- 1.87 (1H, m), 1.38 (3H, t).

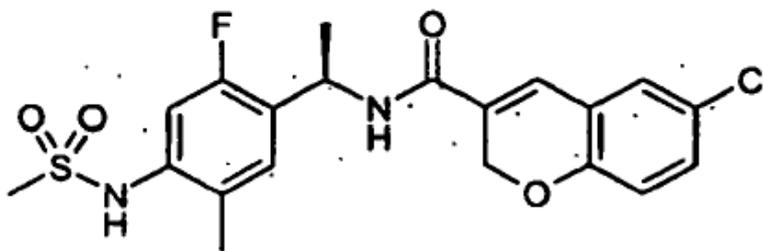
Ejemplo 3

25

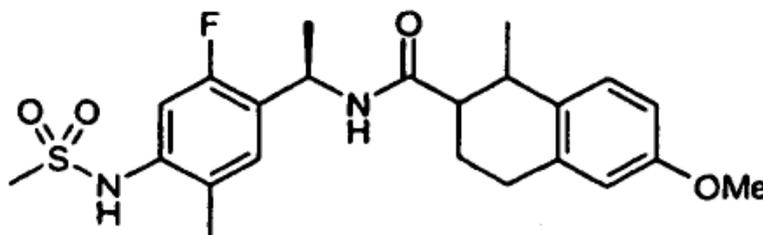
Ácido 1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno-2- carboxílico [(*r*)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etilamida

A un vial que contiene ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2- carboxílico (19 mg, 0.1 mmol) se le adicionó una solución de HATU (40 mg, 0.1 mmol), DIPEA (42 μl , 0.24 mmol) y DMAP (1mg, 0.01 mmol) en DMF anhidro (1.5 mL). Después de agitar durante 5 minutos, una solución de *N*-[4-((*R*)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida
 30 clorhidrato (25 mg, 0.09 mmol) y DIPEA (21 ml, 0.12 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vierte en solución de NaHCO_3 saturada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 4% de MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (21 mg, 56%) como un sólido. $m/z = 405.1$ ($M + 1$), r.t. = 3.04 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; d_7 -DMF) δ 9.61 (1H, s), 8.79 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.51-7.48 (5H, m), 5.56- 5.50 (1H, m), 3.45 (3H, d), 3.26- 3.17 (4H, m), 3.10- 2.97 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.42- 2.34 (1H, m), 2.16- 2.03 (1H, m), 1.77 (3H, d).

35

Ejemplo 4Ácido 6-cloro-2h-cromeno-3- carboxílico [(r)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etilamida

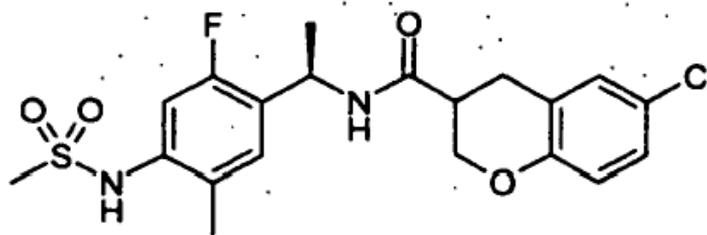
5 A un vial que contiene ácido 6-cloro-2H-cromeno-3- carboxílico (22 mg, 0.1 mmol) se le adicionó una solución de HATU (40 mg, 0.1 mmol), DIPEA (42 μ l, 0.24 mmol) y DMAP (1 mg, 0.01 mmol) en DMF anhidro (1.5 mL). Después de agitar durante 5 minutos, una solución de N-[4-((R)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (25 mg, 0.09 mmol) y DIPEA (21 μ l, 0.12 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en solución de NaHCO₃ saturada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. Cromatografía instantánea (0 a 4% MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (29 mg, 72%) como un sólido. $m/z = 439.2$ (M + 1), r.t. = 3.25 mins. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ 9.19 (1H, s), 8.67 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.30 - 7.24 (3H, m), 7.07 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.25 - 5.18 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.02 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.41 (3H, d).

Ejemplo 5

15 Ácido 6-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2- carboxílico [(r)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etilamida

20 A un vial que contiene ácido 6-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2- carboxílico (12 mg, 0.05 mmol) se le adicionó una solución de HATU (24 mg, 0.06 mmol), DIPEA (22 μ l, 0.12 mmol) y DMAP (0.5 mg, 0.005 mmol) en DMF anhidro (1.5 mL). Después de agitar durante 5 minutos, una solución de N-[4-((R)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil] metanosulfonamida clorhidrato (18 mg, 0.06 mmol) y DIPEA (11 ml, 0.06 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en solución de NaHCO₃ saturada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO₄) se filtraron y concentraron. Cromatografía instantánea (0 a 4% de MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (7 mg, 30%) como un sólido. $m/z = 449.5$ (M + 1), r.t. = 3.37 mins. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ 9.19 (1H, s), 8.42 (1H, t), 7.26-7.16 (2H, m), 7.07 (1H, d), 6.72 - 6.69 (1H, m), 6.62-6.59 (1H, m), 5.76 (1H, s), 5.14-5.08 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.75 - 2.67 (2H, m), 2.32- 2.22 (4H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 1.73 -1.61 (1H, m), 1.35 (3H, dd).

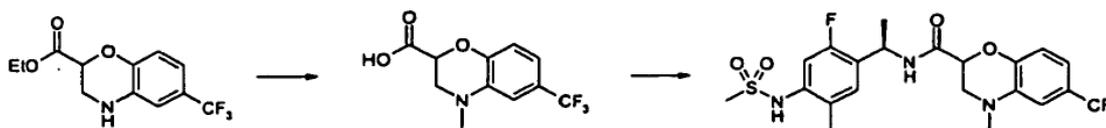
Ejemplo 6



Ácido 6-clorocroman-3- carboxílico [(r)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etilamida

5 A un vial que contiene ácido 6-clorocroman-3- carboxílico (45 mg, 0.21 mmol) se le adicionó una solución de HATU (81 mg, 0.21 mmol), DIPEA (88 μ l, 0.42 mmol) y DMAP (2.1 mg, 0.02 mmol) en DMF anhidro(1.5 mL). Después de agitar durante 5 minutos, una solución de N-[4-((R)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (50 mg, 0.2 mmol) y DIPEA (44 ml, 0.21 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en solución de NaHCO₃ saturada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. Cromatografía instantánea (0 a 2.5% MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (44 mg, 50%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ 9.19 (1H, s), 8.62- 8.59 (1H, m), 1.23 -7.19 (2H, m), 7.11-7.05 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.10 - 5.04 (1H, m), 4.35 - 4.29 (1H, m), 3.96 - 3.91 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.90 - 2.80 (3H, m), 2.26 (3H, s), 1.37 (3H, d).

Ejemplo 7



15 Ácido 4-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2h-benzo[4,1]oxazina-2- carboxílico [(r)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etilamida

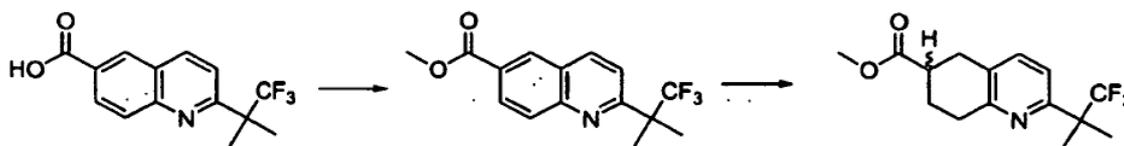
8A) ácido 4-Metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2h-benzo[1,4]oxazina-2- carboxílico

20 A una solución de ácido 6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico etil ester (650 mg, 2.4 mmol) en DMF anhidro (7 mL) se adicionó K₂CO₃ (816 mg, 5.9 mmol), seguido por yodometano (294 μ l, 4.7 mmol). La reacción se calentó en el microondas (300W, 150°C) durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla fue vertida en agua (50 mL), se acidificó con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron (MgSO₄) se filtraron y concentraron. Cromatografía instantánea (0 a 12% de MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (90 mg, 10%) como un sólido. *m/z* = 262.1 (M + 1), r.t. = 3.28 mins. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ 6.93 - 6.86 (3H, m), 4.85 (1H, s), 3.45- 3.36 (2H, m), 2.86 (3H, s).

25 8B) Ácido 4-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2h-benzo[1,4]oxazina-2- carboxílico [(r)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino- 5-metilfenil)etilamida

30 A un vial que contiene ácido 4-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2- carboxílico (39 mg, 0.15 mmol) se le adicionó una solución de HATU (62 mg, 0.16 mmol), DIPEA (54 μ l, 0.32 mmol) y DMAP (1.5 mg, 0.012 mmol) en DMF anhidro (1.5 mL). Después de agitar durante 5 minutos, una solución de N-[4-((R)-1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil] metanosulfonamida clorhidrato (46 mg, 0.16 mmol) y DIPEA (27 μ l, 0.16 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en solución de NaHCO₃ saturada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO₄) se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 100% EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto de título (34 mg, 45%) como un sólido. *m/z* = 490.4 (M + 1), r.t. = 3.65 mins ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.21 - 7.12 (1H, m), 6.99 - 6.96 (2H, m), 6.88 - 6.83 (2H, m), 6.13 (1H, d), 5.27 - 5.14 (1H, m), 4.81 - 4.70 (1H, m), 3.59 - 3.48 (1H, m), 3.39 - 3.34 (1H, m), 3.05 (3H, d), 2.91 (3H, d), 1.53 (3H, d), 1.49 (3H, d).

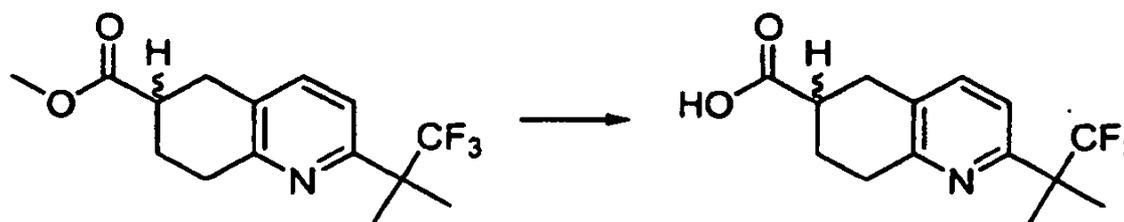
Ejemplo 8



5 Metil 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolina-6-carboxilato y Metil 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

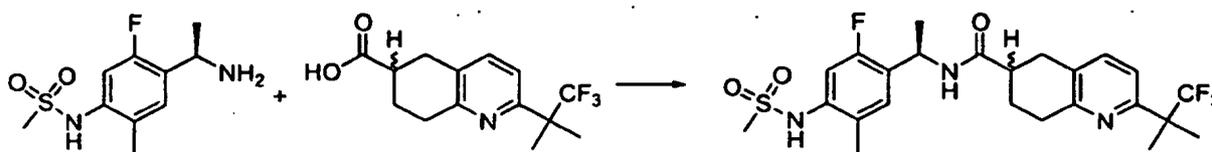
10 HCl metanólico, preparado a partir de metanol (8 mL) y acetil cloruro (1.1 mL, 15 mmol, 3 equiv), fue cargado a un recipiente de presión 30 mL que contiene ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-quinolina-6- carboxílico (1.42 g, 5.00 mmol), y la mezcla se colocó en un baño de aceite a aproximadamente 60°C. Después de 1.6h, la mezcla se retiró del calor y se concentró para dar la quinolina metil éster (se asume 5.0 mmol) como un sólido, que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

15 Un matraz de 250 mL se cargó con el metil éster crudo (se asume 5.00 mmol), dióxido de platino monohidrato (110 mg, 0.50 mmol, 10 mol%) y ácido trifluoroacético (20 mL), luego se evacúa y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se colocó en un baño de aceite a 60°C y se hidrogenó durante 14.5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se vertió en Na₂CO₃ 2M (170 mL), y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a un aceite de color amarillo, que fue absorbido sobre sílica. La cromatografía sobre sílica (0-10% de EtOAc/hexano) proporcionó el piridil éster (0.98 g, 65%) como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.08-2.88 (m, 4H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.58 (s, 6H). m/z = 302.0 (M+H)⁺.



20 Ácido 2-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

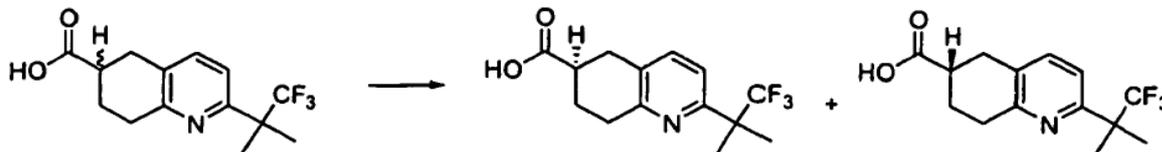
25 Una solución de metil 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato (0.97 g, 3.2 mmol) en metanol (20 mL) se trató con hidróxido de sodio acuoso 1 M (6 mL, 2 equiv), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1.5h la mezcla fría se diluyó con agua (40 mL), se ajustó a pH 6 con H₃PO₄, y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a un sólido (0.76 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 4H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.54 (s, 6H); m/z = 288.4 (M+H)⁺.



30 N-((R)-1-(2-Fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(1,1,1, trifluoro-2-metilpronan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina- 6-carboxamida

35 Una solución de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (19.8 mg, 0.0522 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (28 uL, 0.16 mmol) en *N*-metilpirrolidina (300 uL) se le adicionó al ácido (*R*)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxílico (15 mg, 0.052 mmol) en un vial de 2mL, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h, después una solución de (*R*)-*N*-(4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)metanosulfonamida clorhidrato (18 mg, 0.063 mmol) en *N*-metilpirrolidina (200 uL) se adicionó. Después de 18h la mezcla se filtró y purificó por HPLC de fase reversa (30-75% de MeCN en Et₂NH/H₂O 10mM) para dar la

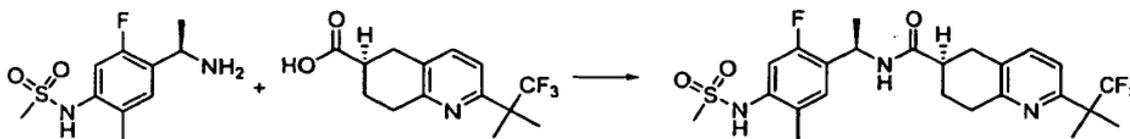
amida como un sólido (12.3 mg, 46%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.41 (app dd, $J=7.7$, 12.0 Hz, 1H), 7.53 (app dd, $J=3.3$, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.09 (app hexet, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.35 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); $m/z = 516.3$ (M+H)+.



5 Ácido (R)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (3B) y ácido (S)-2-(1,1,1-trifluoro- 2- metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

La separación por HPLC quiral: ácido 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (0.720 g) se disolvió en 1/1 IPA/hexano (8 mL). Inyecciones de 1100 μL se separaron sobre un ChiralPak AD-H 5 μm 250 x 20 mm ID a 0 $^\circ\text{C}$ eluyendo con 0.1% de TFA en 96/4 hexano/IPA a 20 mL/min. Los picos eluyeron a 6.3 y 7.9 min, con el monitoreo UV a 230 nm. Las soluciones a partir de la separación quiral se concentraron y cada sólido se disolvió por separado en 20/1 DCM/MeOH (40 mL), y se lavó con solución reguladora de fosfato 1 M pH 6 (30 mL). Las capas acuosas se volvieron a extraer con DCM (2 x 15 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron para dar los ácidos resueltos, cada uno como sólidos de color blanco (tentativamente identificados como (R)- (303 mg, 84%) y (S)- (292 mg, 81%) respectivamente. La determinación analítica de ee: ChiralPak AD-H 250 x 4.6 mm ID, 5 μm , 0.1 % TFA en 96/4 hexano/IPA a 1 mL/min a temperatura ambiente, con análisis UV a 240 nm. Los enantiómeros eluyeron a 5.7 y 6.4 min, cada uno con > 99.5% de ee y fueron asignados (R)- y (S)-respectivamente, basándose en una estructura de rayos X del derivado 4-bromofenil anilida del ácido que eluye primero.

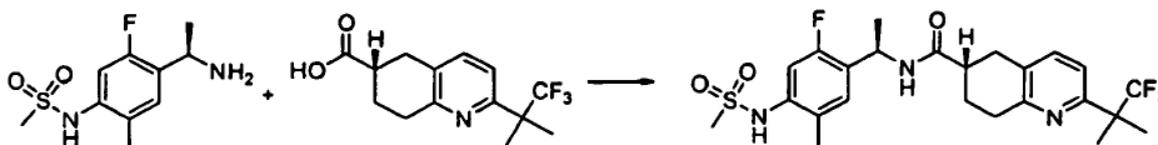
20 Ejemplo 9



(R)-N-((R)-1-(2-Fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamidofenil)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

25 N -metilpirrolidinona (1.2 mL) y N,N -diisopropiletilamina (87 μL , 0.50 mmol) se adicionaron al ácido (R)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (47 mg, 0.16 mmol) y N,N,N',N' -tetrametil- O -(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (75 mg, 0.20 mmol) en un vial de 4 mL, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, después una solución de (R)- N -(4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)metanosulfonamida clorhidrato (55 mg, 0.19 mmol) en N -metilpirrolidinona (0.5 mL) se adicionó. Después de 30 min la mezcla se filtró y purificó por HPLC de fase reversa (10-75% de MeCN en $\text{Et}_2\text{NH}/\text{H}_2\text{O}$ 10mM) para dar la amida como un sólido (50 mg, 58%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.12 (br s, 1H), 8.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 5.10 (app pentet, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.76 (m, 4H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.25, (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); $m/z = 515.8$ (M+H)+.

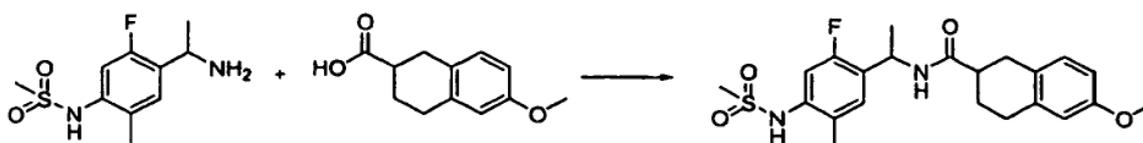
30 Ejemplo 10



35 (S)-N-((R)-1-(2-Fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)- 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

Un vial de 2mL se cargó con (*R*)-*N*-(4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)metanosulfonamida clorhidrato (51 mg, 0.18 mmol), ácido (*S*)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6- carboxílico (47 mg, 0.16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (110 μ L, 0.65 mmol) y *N*-metilpirrolidinona (0.8 mL). Una solución de *N,N,N',N'*-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio Hexafluorofosfato (75 mg, 0.20 mmol) in *N*-metilpirrolidinona (0.4 mL) se le adicionó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min la mezcla fue, filtrada y purificada por HPLC de fase reversa (10-75% MeCN en Et₂NH₂O 10mM) para dar la amida como un sólido (72 mg, 85%). La muestra se disolvió en 2/3 IPA/hexano caliente (5 mL). Inyecciones de 1.2 mL se separaron sobre una columna ChiralPak ADH 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyendo con 85/15/0.03 hexano/IPA/Et₂NH a 20 mL/min. Los picos eluyeron a 7.5 y 8.7 min, con el monitoreo UV a 254 y 230 nm. El isómero principal, que eluye a 8.7 min se concentró para dar la amida como placas finas (47 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.09 (app pentet, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); *m/z* = 516.2 (M+H)+.

Ejemplo 11



Ácido 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno-2- carboxílico [1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida

En un vial de 20ml, *N*-[4-(1-amino-etil)-5-fluoro-2-metil-fenil]-metanosulfonamida (100 mg, 0.4 mmol), ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno-2- carboxílico (100 mg, 0.49 mmol) y *N,N,N,N*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (380 mg, 1.0 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (8 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (400 μ L, 2.0 mmol) se adicionó mientras que se agita. La reacción se calentó por 1 hora a 50°C. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la solución de NaHCO₃ saturada (20ml) fue vertida en el vial y se extrajo con DCM(3x30ml). Las orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (40ml), se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y concentraron. La purificación por HPLC produjo un sólido (63.1mg, 30%). *m/z* = 435.2 (M + 1). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.34 (t, 1H, *J* = 7.60 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.67 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 11.56 Hz), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.00 (d, 3H, *J* = 0.97 Hz), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.33 (d, 3H, *J* = 7.13 Hz).

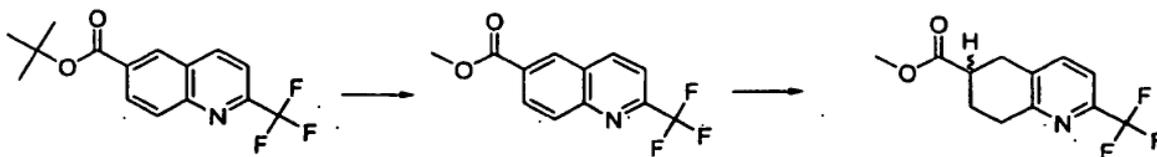
Ejemplo 12

6-(*ter*-Butoxicarbonil)quinolina 1-óxido se preparó de acuerdo con el método de: Bertinato, P; Couturier, M A; Hamanaka, E S; Ewing, M D; Robinson, R P, Jr.; Tickner, D L. "Preparation of substituted quinolines as MP/Apo-B secretion inhibitors for treating obesity and associated conditions" PCT Int. Appl. (2005), WO 2005080373 A1 20050901 CAN 143:248301 AN 2005:962242



ter-Butil 2-(trifluorometil)quinolina-6-carboxilato

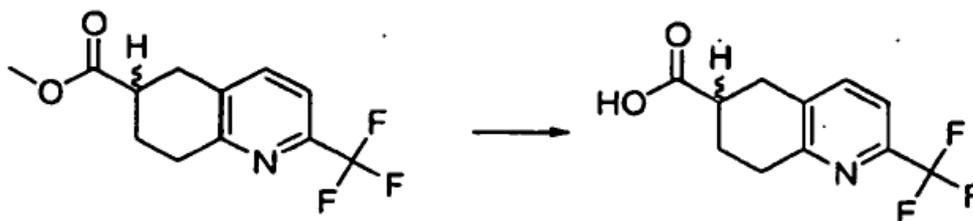
A una solución de 6-(*ter*-butoxicarbonil)quinolina 1-óxido (6 g, 20 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (6.15 mL, 41.6 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C, se le adicionó fluoruro de cesio (400 mg, 2.63 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24h, adicional trimetil(trifluorometil)silano (4.70 mL, 31.8 mmol) y fluoruro de cesio (400 mg) se adicionaron y la mezcla fue envejecida por otros 3 días. La mezcla se concentró y el residuo se lleva en EtOAc (150 mL), se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (2 x 50 mL), salmuera (2 x 30 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón oscuro el cual fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con EtOAc/Heptano (70:30) para dar el óxido de quinolina (5.4 g, 80%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.8, 8.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H); *m/z* = 298.4 (M+H)+.



Metil 2-(trifluorometil)quinolina-6-carboxilato (10B) y metil 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

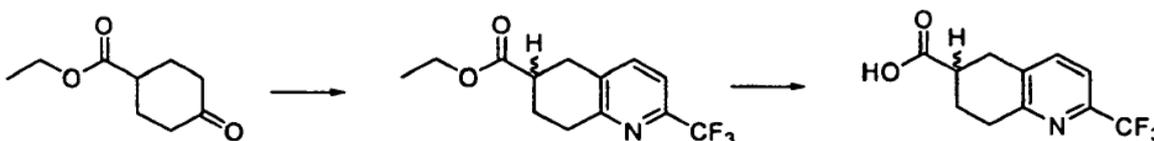
HCl metanólico, preparado a partir de metanol (7 mL) y acetil cloruro (0.80 mL, 11 mmol), fue cargado a un recipiente de presión de 30 mL que contiene *ter*-butil 2-(trifluorometil)quinolina-6-carboxilato (234 mg, 0.79 mmol), y la mezcla se colocó en un baño de aceite a 80 °C durante 2h. La mezcla luego se concentró para dar el metil éster como un sólido de color amarillo (202 mg, se asume 0.79 mmol), que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

Un matraz de 25 mL se cargó con el metil éster crudo (se asume 0.79 mmol), dióxido de platino monohidrato (18 mg, 0.079 mmol, 10 mol%) y ácido trifluoroacético (3 mL), luego se evacuó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se colocó en un baño de aceite a 60 °C y se hidrogenó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se vertió en Na₂CO₃ 2M (40 mL), y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a un aceite de color naranja, que fue absorbido sobre sílica. La cromatografía en sílica (0-35% EtOAc/hexano) seguido por HPLC de fase reversa (50-98% MeCN en Et₂NH/H₂O 10mM) proporcionó la trifluorometil-tetrahidroquinolina como un sólido (6 mg, 3%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17-2.97 (m, 4H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H); *m/z* = 260.0 (M+H)+.



Ácido 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico.

Un matraz de 25 mL se cargó con metil 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato (6 mg, 0.02 mmol), metanol (3 mL) e hidroxido de sodio acuoso 1 M (0.23 mL, 10 equiv), y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 90 °C. La mezcla se retiró del calor después de 1.5h, se diluyó con NaH₂PO₄ 1M (10 mL), se estandarizó a pH 3 con H₃PO₄ 1M, luego se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar el ácido como un sólido de color blanco (6 mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21-3.02 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.10 (br s, 1H); *m/z* = 246.4 (M+H)+.



Preparación alternativa del ácido 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

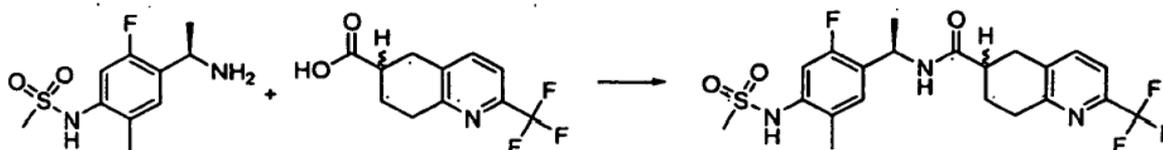
a. Etil 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

Una mezcla de etil 4-oxociclohexanocarboxilato (3.0 g, 17 mmol), pirrolidina (3.6 mL, 43 mmol, 2.5 equiv.) y tolueno (50 mL) se calentó a reflujo con eliminación de agua azeotrópica. Después de 17 h la reacción se juzgó completa, y la mezcla fría se concentró. El residuo se llevó en éter (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y concentró para dar la enamina cruda como un aceite (3.97 g). La enamina crudo (se asume 17 mmol) se disolvió en 1,4- dioxano (50 mL), y la solución se enfrió a 10°C, después una solución de 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (3.5 g, 21 mmol) en 1,4-

dioxano (10 mL) se adicionó gota a gota durante 10 min a la suspensión de color amarillo, que se clarifica rápidamente y se oscurece a un color rojo marrón oscuro. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 h se adicionó acetato de amonio (2.7 g, 35 mmol, 2 equiv.), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2.5h. La mezcla se concentró a un aceite. La cromatografía sobre silica (0-20% de EtOAc/hexano) proporcionó la trifluorometilpiridina deseada como un aceite (1.27 g, 27%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [δ] 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18-2.96 (m, 4H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); m/z = 274.2 (M+H)+.

b. ácido 2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6- carboxílico

Una mezcla de etil 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxilato (0.47 g, 1.7 mmol), hidróxido de sodio acuoso 1M (3.4 mL, 3.4 mmol, 2 equiv.) y metanol (10 mL), se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró para eliminar el MeOH, se diluyó con NaH₂PO₄ acuosa 1M (15 mL) y se estandarizó a pH 3 con H₃PO₄ 1M, depositando un precipitado voluminoso. La mezcla fue extraída con DCM (3 x 30 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo sólido se purificó por HPLC de fase reversa (40-55% de acetonitrilo en 0.1 % de HCO₂H/H₂O). Las fracciones de HPLC combinadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, estandarizada con NaH₂PO₄ 1M (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para dar el ácido como un sólido (324 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [δ] 12.45 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.12-2.86 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H); m/z=246.1 (M+H)+.



N-((R)-1-(2-Fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

Un vial de 2mL se cargó con (R)-N-(4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)metanosulfonamida clorhidrato (14 mg, 0.049 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (17 mg, 0.044 mmol). Una solución del ácido 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6- carboxílico (6.0 mg, 0.024 mmol;) y N,N-diisopropiletilamina (21 uL, 0.12 mmol) en N-metilpirrolidiona (0.4 mL, 4 mmol) se adicionó, y la mezcla se agitó a disolución. Después de 40 min la mezcla se filtró y purificó por HPLC de fase reversa (10-75% de MeCN en Et₂NH/H₂O 10mM) para dar la amida como un sólido (8.4 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (app t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.8, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.4, 11.7 Hz, 1H), 5.19 (app pentet, J = 7.0 Hz, 1H), 3.17-2.94 (m, 4H), 2.98 (s, 3 H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z = 474.4 (M+H)+.

Ejemplo 13



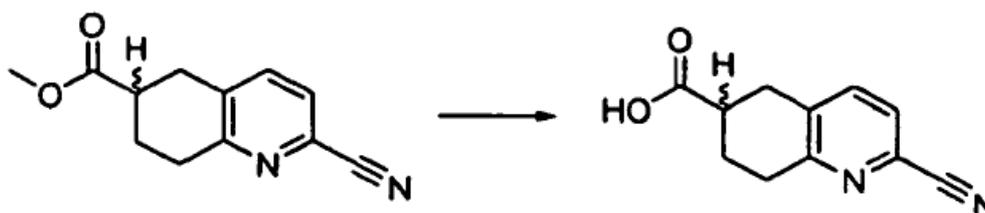
6-(Metoxycarbonilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina 1-óxido

Un matraz de 1L se cargó con metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxilato (12.53 g, 65.52 mmol), cloroformo (400 mL) y ácido m-cloroperbenzoico (22.6 g, 91.7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se adicionó dimetil sulfóxido (2.8 mL, 39 mmol) para apagar cualquier ácido m-cloroperbenzoico remanente y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla fue vertida en Na₂CO₃ 2M (400 mL). La capa acuosa fue extraída con CHCl₃ (3 x 200 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró para dar un sólido de color blanco (16.67 g). La cromatografía sobre silica (0-15% MeOH en DCM) produjo un sólido de color blancuzco (13.90 g, mayor del teórico), que se llevó a cabo sin purificación adicional. m/z = 208.3 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d con fine str., J = 5.8 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (app dt, J = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H).



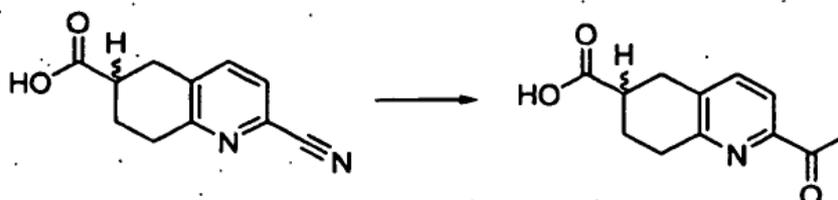
Metil 2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

5 Un recipiente de presión de 150 mL se cargó con 6-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina 1-óxido (13.58 g, 65.52 mmol), trietilamina (18 mL, 130 mmol), trimetilsilil cianuro (26.2 mL, 196 mmol) y acetonitrilo (33 mL), y la mezcla se calentó a 130 °C durante 21 h. La reacción se apagó lentamente en Na₂CO₃ 2M (250 mL) luego se diluyó con DCM (500 mL). La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con DCM (2 x 200 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa fue extraída con DCM adicional (100 mL x 2). Las orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ 1 M (200 mL) y NaH₂PO₄ 1M (150 mL x 2), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de silica (100% de hexanos a 100% de DCM a 20% MeOH en DCM). La purificación
10 adicional por cromatografía de silica (0-100% EtOAc en hexanos) produjo un sólido de color amarillo pálido (3.32 g, 23%). *m/z* = 217.5 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18-2.94 (m, 4H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H).



Ácido 2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

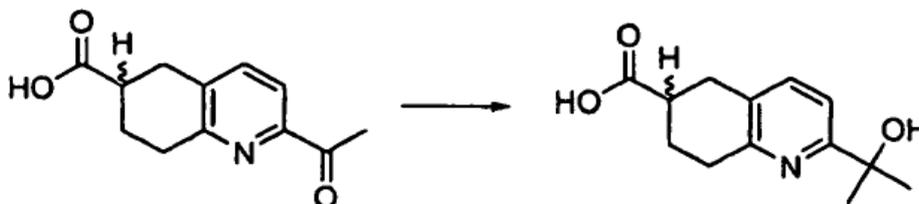
15 Una mezcla de yoduro de litio (10.3 g, 77.0 mmol), metil 2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato 3.32 g, 15.4 mmol) y piridina (39 mL, 480 mmol) fue dividido en partes iguales entre dos viales de 35 mL y las mezclas sometidas a la irradiación de microondas durante 4 hr a 130 °C. Las reacciones se combinaron y se concentraron a ~ 15 mL. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y DCM (200 mL) y se adicionó ácido cítrico 1M (150 mL) hasta que un pH de 4 se logró. La acuosa fue extraída con DCM adicional (200 mL) y las orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico 0.25 M (150 mL). El ácido cítrico se lavó de nuevo, se extrajo con DCM (50 mL) y las orgánicas combinadas se secaron ((Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (200 mL) y se lavó con ácido cítrico 0.5 M (50 mL x 2). Cada lavado de ácido cítrico fue extraído otra vez con DCM (25 mL) y las orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron para obtener un sólido de color amarillo (2.54 g, 82%). *m/z* = 201.2 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.12-2.84 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H).



Ácido 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

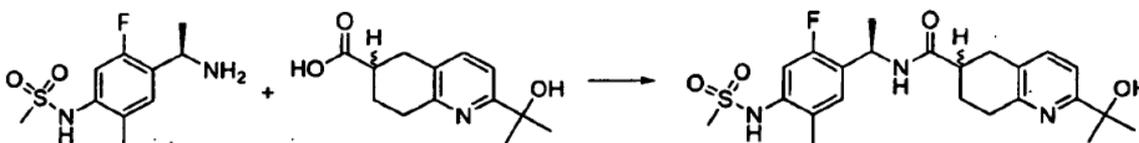
30 A un matraz de 250 mL, se le adicionó ácido 2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (2.50 g, 12.4 mmol) y tetrahidrofurano (52 mL, 640 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. 3M de metilmagnesio cloruro en tetrahidrofurano (11.1 mL, 37.1 mmol) se adicionaron gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de un total de 2.5 horas la reacción

- se apagó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de ácido cítrico 1 M hasta que un pH de 3.5 fue obtenido (-50 mL). La mezcla fue extraída con EtOAc (200 mL luego 100 mL), y la capa acuosa fue, saturada con sal y se extrajo con CHCl_3/IPA 3:1 (2 x 100 mL). Las orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para obtener un sólido de color naranja (5.39 g). El residuo se purificó por cromatografía de silica [0-100% de EtOAc/AcOH (200/1) en hexanos] para obtener un polvo de color amarillo claro (2.27 g, 84%). $m/z = 220.4$ (M+H)⁺, $m/z = 218.3$ (M-H)⁻. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.43 (br s, 1H), 7.71 (s, 2H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H).



Ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

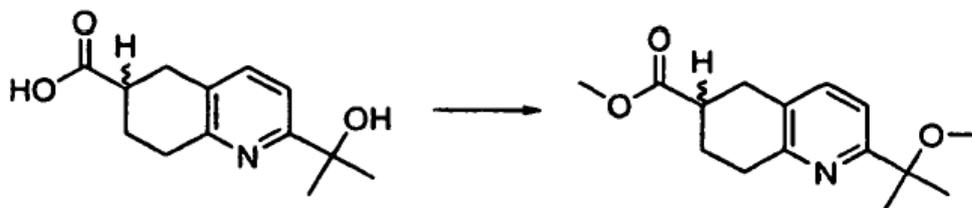
- 10 A un matraz de 25 mL se adicionó ácido 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (146 mg, 0.667 mmol) y tetrahidrofurano (2.7 mL). El sistema se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. 3M de metilmagnesio cloruro en tetrahidrofurano (0.598 mL, 2.00 mmol) se adicionó gota a gota durante 3 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Se adicionó más THF (5 mL) y la mezcla fue sonicada durante 1 minuto para romper los sólidos. Después de un total de 2 horas la reacción se apagó cuidadosamente
- 15 mediante la adición gota a gota de NaH_2PO_4 1M (10 mL). La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se adicionó ácido cítrico (0.5 mL) para obtener un pH de 4. Las capas se separaron y la acuosa fue extraída con DCM/THF 3:1 (10 mL) seguido por CHCl_3/IPA 3:1 (15 mL x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó para obtener una espuma rojiza (160 mg, producción teórica), que fue utilizada directamente en la siguiente etapa. $m/z = 236.2$ (M+H)⁺. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.51 (s, 6H).
- 20



N-((*R*)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

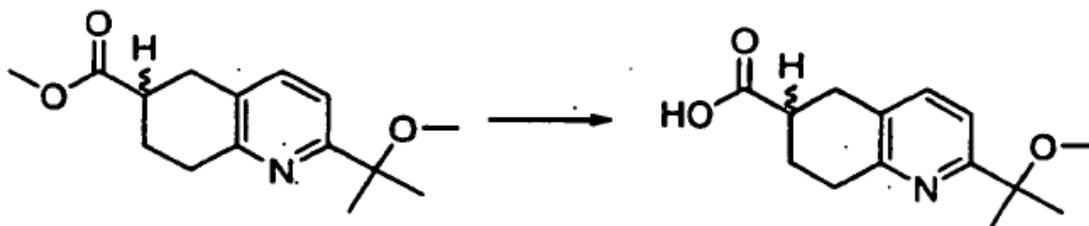
- 25 Un vial de 4-mL se cargó con (*R*)-*N*-(4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)metanosulfonamida clorhidrato (95 mg, 0.34 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (130 mg, 0.34 mmol). Una solución del ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (66 mg, 0.28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (290 mL, 1.7 mmol) en *N*-metilpirrolidina (850 mL) se adicionó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con agua (100 mL), se filtró y purificó por HPLC de fase reversa (10-75% de MeCN en $\text{Et}_2\text{NH}10\text{mM}/\text{H}_2\text{O}$) para dar la amida como un sólido de color amarillo suave (70 mg, 54%). La purificación adicional por cromatografía de silica se llevó a cabo (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener un sólido de color blanco (45 mg, 35%). $m/z = 464.6$ (M+H)⁺. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (br s, 1H), 8.41 (app dd $J = 7.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.45 (app dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (app dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 2H) 3.02 (s, 3H), 2.92-2.73 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
- 30

- 35 **Ejemplos 14 & 15**



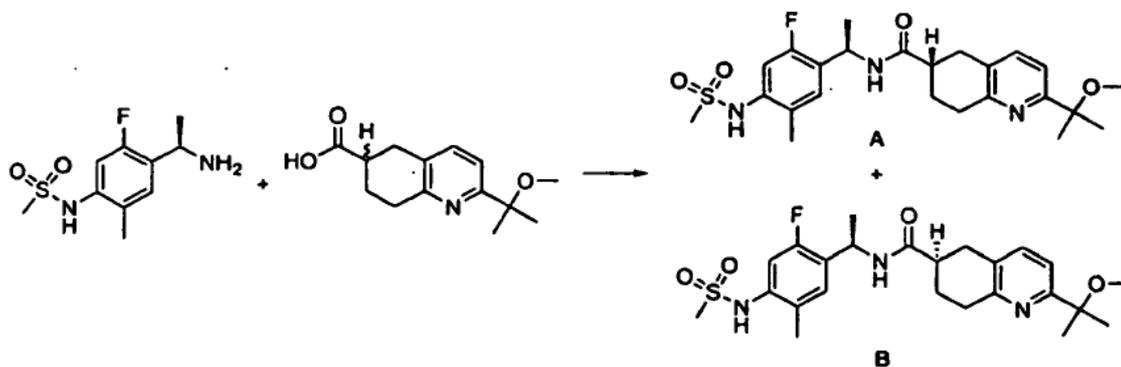
Metil 2-(2-metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

Un matraz de 25 mL se cargó con ácido 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (78 mg, 0.33 mmol), *N,N*-dimetilformamida (3.3 mL, 43 mmol), K_2CO_3 (230 mg, 1.6 mmol) y metil yoduro (62 mL, 0.99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 hrs. La mezcla se filtró y el filtrado se adiciónó a una suspensión fría (0°C) de hidruro de sodio (40 mg, 0.99 mmol) en DMF (1 mL) y THF (1 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adiciónó gota a gota metil yoduro (41 mL, 0.66 mmol) en DMF (500 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se apagó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de NaH_2PO_4 1M (4 mL), luego se diluyó con salmuera (20 mL). $NaHCO_3$ saturado se adiciónó hasta que un pH de 8 se alcanzó y la mezcla fue extraída con EtOAc (25 mL). La capa acuosa se diluyó con más salmuera (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílica (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener un aceite incoloro (16 mg, 18%). $m/z = 264.2$ (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.08-2.87 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.53 (s, 6H).



Ácido 2-(2-metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

Un vial de 4-mL con barra de agitación se cargó con metil 2-(2-metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxilato (16 mg, 0.061 mmol), metanol (450 mL) e hidróxido de sodio 4M (150 mL, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se apagó en NaH_2PO_4 1M (2 mL) y se adiciónó ácido cítrico 1M para obtener un pH 4-5. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 mL x 3), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó para obtener un aceite incoloro (24 mg), que fue utilizado directamente en la siguiente etapa. $m/z = 250.3$ (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.66 (s, 6H).



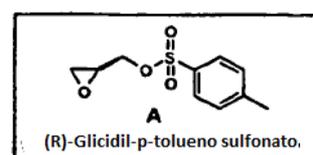
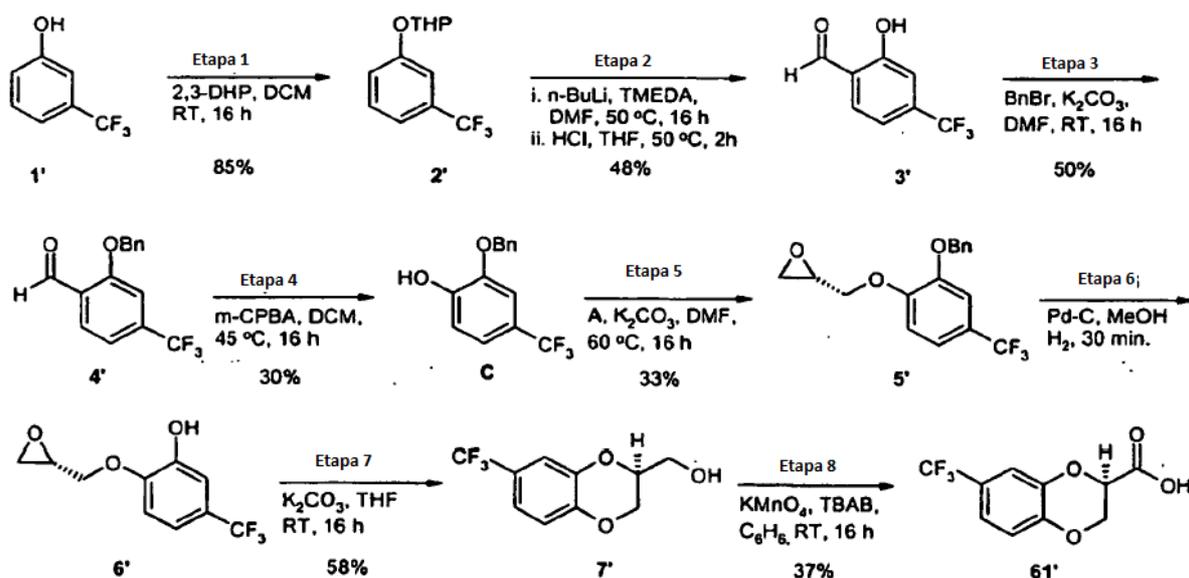
25

(S)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(2-metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida (A, 15) y (R)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(2-metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida B, 14)

5 Un vial de 2-mL se cargó con *N*-[4-((*R*)-1-Aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (86.2 mg, 0.305 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (116 mg, 0.305 mmol). Una solución del ácido 2-(2-metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico-0.5[C₆H₈O₇] (se asume 0.061 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (74 μ L, 0.43 mmol) en *N*-metilpirrolidiona (300 μ L) se adicionó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se apagó con agua (100 μ L), se diluyó con NMP(400 μ L), se filtró y purificó por HPLC de fase reversa (10-75% de MeCN en Et₂NH 10 mM/H₂O) para dar una mezcla de **A** (19) y **B** (18) como un sólido de color amarillo leve (14 mg, 48%). Otra purificación por HPLC de fase reversa (15-30% de MeCN en Et₂NH 10 mM/H₂O) separó los diastereómeros, tentativamente denominados como (**A**, **15**) (4.7 mg, 16%) y (**B**, **14**) (6.0 mg, 21%) ambos como sólidos de color blanco.

15 (**A**, **15**) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H) 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.07-2.79 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 478.2 (M+H)⁺. (**B**, **14**) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H) 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.05-2.83 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 478.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16



20

2-(3-Trifluorometil-fenoxi)-tetrahidropiran (2')

25 A una solución en agitación de 3-Trifluorometilfenol **1'** (37.0 g, 228.0 mmol) en DCM seco se le adicionó THP (47.96 g, 570 mmol) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción resultante se le adicionó una cantidad catalítica de HCl 4 M en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, malla 60-120, 2% de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título **2'** como un líquido de color amarillo pálido (48 g, 85%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 1.55-1.76 (m, 3 H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 5.44-5.46 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 4H).

2-Hidroxi-4-trifluorometilbenzaldehido (3')

5 n-BuLi (40 mL, 1.6 M) se adicionó gota a gota a -10°C bajo atmósfera de nitrógeno a TMEDA (11.88 g, 102 mmol) y se agitó durante 30 min, a continuación el compuesto **2'** se adicionó lentamente manteniendo la reacción a -10°C . Después de 2 h se adicionó DMF (5 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (100 mL) y se adicionó HCl diluido (32 mL in 21 mL de agua). La mezcla resultante se agitó por 2 h a 50°C .

10 Después de que la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron durante Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , malla 60-120, 2% de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título **3'** como un líquido de color amarillo pálido (6.7 g, 48%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.20-7.30 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 9.99 (s, 1H), 11.0 (s, 1H); MS: $[\text{M}-1]^+ = 189$.

15 2-Benziloxi-4-trifluorometil-benzaldehido (4')

A una solución en agitación del compuesto **3'** (10.0 g, 52 mmol) en DCM seco (60 mL) se le adicionaron K_2CO_3 (8.84 g, 63 mmol) y bencilbromuro (7.45 mL, 63.0 mmol) a RT y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución de salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , malla 60-120, 1% EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título **4'** como un sólido de color blancuzco (7.3 g, 50%).

20

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.23 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 5H), 7.95 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 10.55 (s, 1H).

2-Benziloxi-4-trifluorometil-fenol (C)

25 A una solución en agitación del compuesto **4'** (40 g, 142 mmol) en DCM seco (600 mL) se le adicionó m-CPBA (60%, 98.2 g, 571 mmol) poco a poco a RT bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , malla 60-120, 5% de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título C como un sólido de color blancuzco (11.40 g, 30%).

30

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.13 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.99 (d, 1H; $J=8.3$ Hz), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 5H); MS: $[\text{M}-1]^+ = 267$.

(S)-2-((2-(Benziloxi)-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)oxirano (5')

35 A una solución en agitación del compuesto **C** (3.0 g, 11.0 mmol) en DMF (15 mL) se le adicionó K_2CO_3 (1.56 g, 11.0 mmol) y (*R*)-glicidil-*p*-tolueno sulfonato (**A**) (2.5 g, 11.0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , malla 60-120, 5% de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título **5'** como un sólido de color blancuzco (1.2 g, 33%).

40 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 2.75-2.78 (m, 1H), 2.88-2.90 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 5H).

(S)-2-(Oxiran-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenol (6')

45 A una solución en agitación del compuesto **5'** (2.4 g, 7.0 mmol) en MeOH (20 mL) se le adicionó Pd-C (250 mg) y la mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno por 1 h a RT. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título **6** como un sólido (1.7 g, 47% de producción).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 2.80-2.83 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.39-3.40 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H).

(S)-7-(Trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol (7')

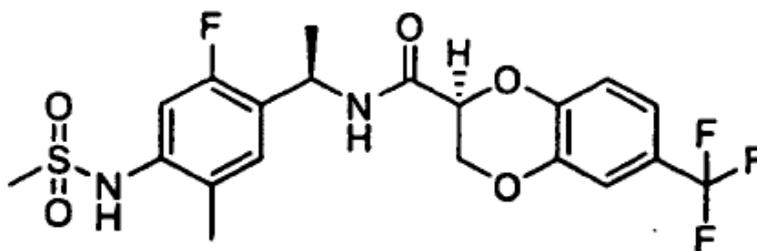
5 A una solución en agitación del compuesto **6'** (1.7 g, 7.0 mmol) en THF (20 mL) se le adicionó K₂CO₃ saturado (9.0 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas combinadas de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, malla 60-120, 4% de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título **7** como un líquido de color amarillo (980 mg, 58%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.91 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.83-3.95 (m, 2H), 4.25-4.37 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 1H), 6.94 (d, 1H; J=8.7 Hz), 7.10-7.20 (m, 2H).

10 Ácido (R)-7-(Trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2- carboxílico (61')

15 A una solución en agitación del compuesto **7'** (980 mg, 5.0 mmol) en benceno (13 mL) a 10 °C, se le adicionaron KMnO₄ acuoso (1.32 g, 8 mmol) y TBAB (135 mg, 0.4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El pH del filtrado se ajustó a 2 con HCl concentrado. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3 x), la capa de EtOAc combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título **61'** como un sólido de color blancuzco (340 mg, 37%).

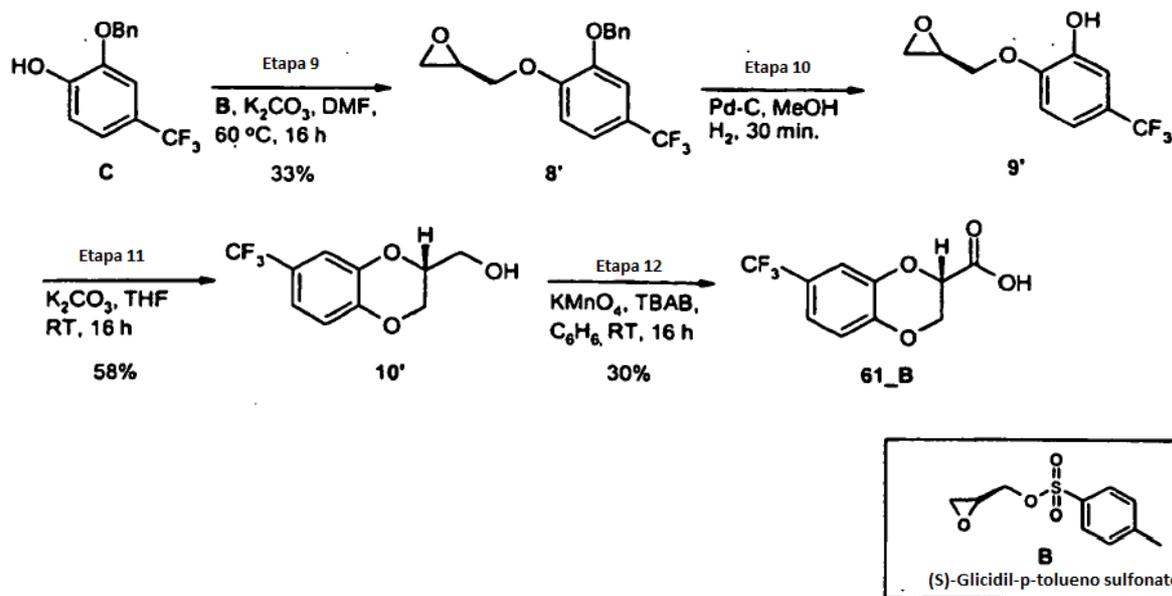
¹H NMR (DMSO, 300MHz): δ 4.34 (dd, 1H, J₁=11.94, J₂=3.1 Hz), 4.53 (dd, 1H, J₁=11.94, J₂=3.1 Hz), 5.17 (m, 1H), 7.05 (d, 1H; J=8.3 Hz); 7.18-7.28 (m, 2H); 13.46 (br s, 1H).



20 Síntesis de (S)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida

25 Una solución de (R)-N-(4-(1-aminoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)metanosulfonamida clorhidrato (48 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó por 5 mins. Ácido (S)-6-trifluorometil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxílico (40 mg, 0.1 mol), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (200 mg, 0.4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (50 mL, 0.3 mmol) se adicionaron y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto final. m/z = 477.1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.66 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.8 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.17-5.08 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H) 4.3 7-4.31 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.37 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

30 **Ejemplo 17**



(R)-2-((2-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)oxirano (8')

El compuesto de título se preparó a partir del compuesto C y (S)-glicidil-*p*-tolueno sulfonato (B) empleando el procedimiento utilizado para la preparación del compuesto 5'.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 2.75-2.78 (m, 1H), 2.88-2.90 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, $J=8.2$ MHz), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 5H).

(R)-2-(oxiran-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenol (9')

El compuesto de título se preparó a partir del compuesto 8', empleando el procedimiento utilizado para la preparación del compuesto 6'.

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 2.80-2.83 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.39-3.40 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H).

(R)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol (10')

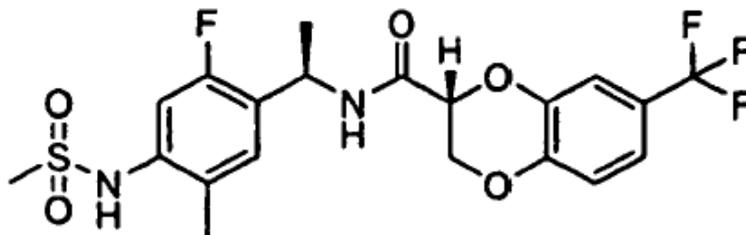
El compuesto de título se preparó a partir del compuesto 9', empleando el procedimiento utilizado para la preparación del compuesto 7'.

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 1.91 (t, 1H, $J=5.8$ Hz); 3.83-3.95 (m, 2H); 4.10-4.20 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H); 6.94 (d, 1H; $J=8.7$ Hz); 7.10-7.17 (m, 2H).

Ácido (S)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2- carboxílico (61_B)

- 20 A una solución en agitación del compuesto 10' (1.3 g, 5.0 mmol) en benceno (17 mL) a 10 °C, se le adicionaron KMnO_4 acuoso (1.75 g, 11 mmol) y TBAB (178 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El pH del filtrado se ajustó a 2 con HCl concentrado. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3 x), la capa de EtOAc combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título 61_B como un sólido de color blancuzco (410 mg, 30%).

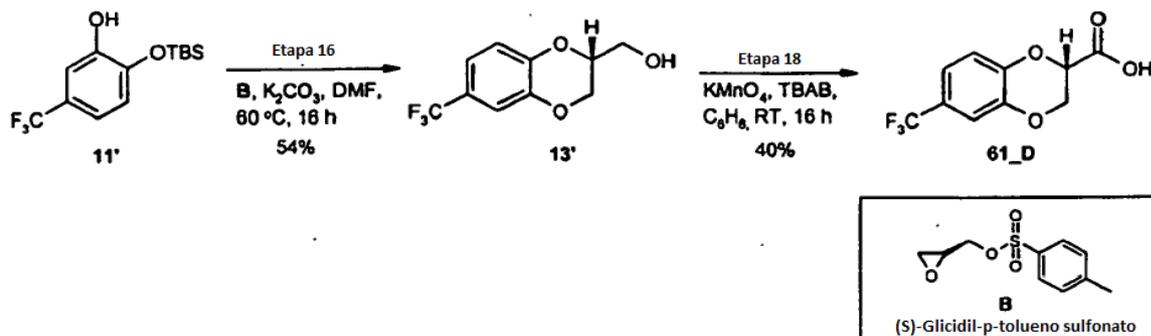
- 25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO , 300MHz): δ 4.34 (dd, 1H, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=3.1$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=3.1$ Hz), 5.17 (m, 1H); 7.05 (d, 1H; $J=8.3$ Hz), 7.18-7.28 (m, 2H), 13.46 (br s, 1H).



Síntesis de (R)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida

- 5 El mismo procedimiento que el del ejemplo 16, para proporcionar el compuesto. $m/z = 477.3$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz; DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1 H), 8.65 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.26 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz).

Ejemplo 18



- 10 (R)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol (13')

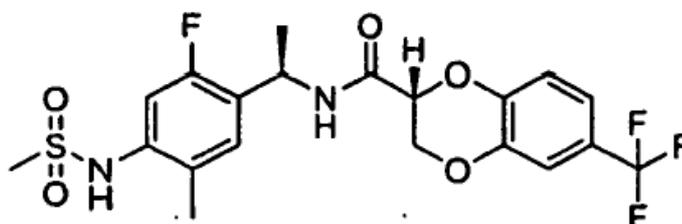
El compuesto de título se preparó a partir del compuesto **11'** y (S)-glicidil-*p*-tolueno sulfonato (**B**) empleando el procedimiento utilizado para la preparación del compuesto **12'** (ver Ejemplo 19).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.91 (t, 2H; $J = 6$ MHz), 3.83-3.98 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, H), 7.12-7.18 (m, 2H).

- 15 Ácido (S)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2- carboxílico (61 D)

El compuesto de título se preparó a partir del compuesto **13'**, empleando el procedimiento utilizado para la preparación del compuesto **61_C** (ver Ejemplo 19).

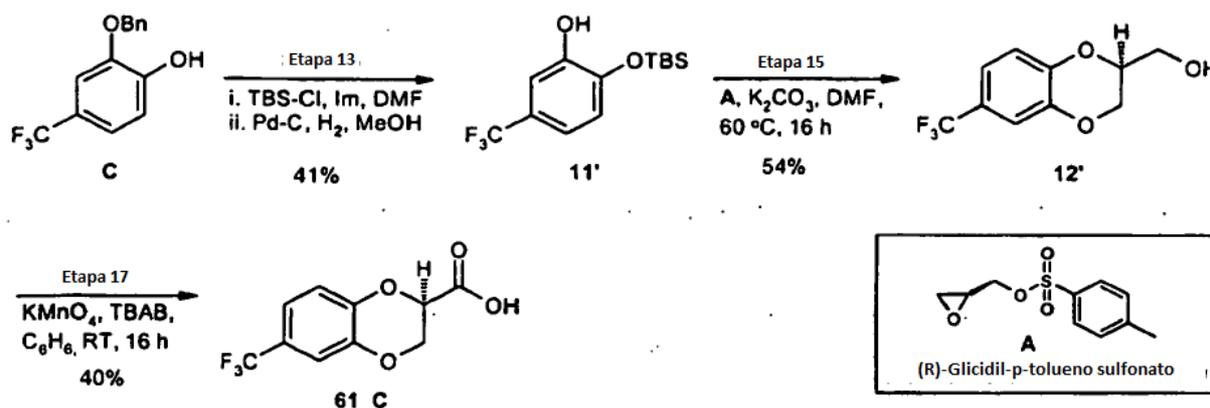
¹H NMR (DMSO, 300MHz): δ 4.31-4.37 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.04-7.29 (m, 3H), 13.51 (s, 1H).



Síntesis de (R)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida

El mismo procedimiento que el del ejemplo 16, para proporcionar el compuesto. $m/z = 477.3$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz; DMSO-*d*₆) 8.9.20 (s, 1H), 8.69-8.64 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, $J = 2.19$ Hz), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (dd, 3H, $J = 6.98$ Hz).

Ejemplo 19



2-(ter-butildimetilsililoxi)-5-trifluorometilfenol (11')

A una solución en agitación del compuesto C (15.0 g, 55.9 mmol) en DMF seco (100 mL) a RT, se le adicionó imidazol (11.4 g, 167.0 mmol) y después de 30 min se le adicionó TBDMS-Cl (25.3 g, 167.0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución de saturada de NaHCO₃. Las capas combinadas de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar 13.5 g del producto crudo. A una solución del producto crudo anterior en MeOH (100 mL) se le adicionó Pd-C (1.35 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno por 1 h a RT. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título 11' como un sólido (6.7 g, 41% de producción).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 0.17 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 6.92-7.20 (m, 3H).

(S)-(6-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol (12')

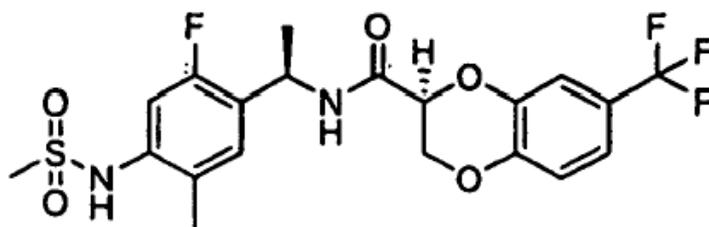
A una solución en agitación del compuesto 11' (5.0 g, 17.0 mmol) en DMF (15 mL) se le adicionaron K₂CO₃ (11.98 g, 85 mmol) y (R)-Glicidil-p-tolueno sulfonato (B) (3.9 g, 17 mmol) (2.5 g, 11.0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C por 16 h. Después de la finalización de reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, malla 60-120, 3% de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto de título 12' como un sólido de color blancuzco (2.1 g, 54%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.89 (t, 1H; $J=6.3$ MHz), 3.86-3.94 (m, 2H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H).

Ácido (R)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2- carboxílico (61 C)

A una solución en agitación del compuesto 12' (2.5 g, 10.0 mmol) en benceno (17 mL) a 10 °C, se le adicionaron KMnO₄ acuoso (3.37 g, 21 mmol) y TBAB (343 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 16 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El pH del filtrado se ajustó a 2 con HCl concentrado. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3 x), la capa de EtOAc combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título 61_C, como un sólido de color blancuzco (1.1 g, 40%).

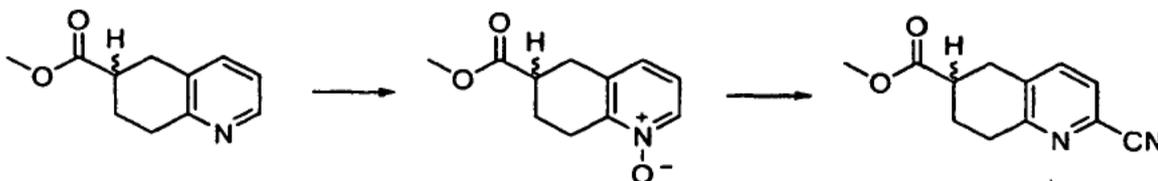
¹H NMR (DMSO, 300MHz): δ 4.31-4.37 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.04-7.29 (m, 3H), 13.51 (s, 1H).



Síntesis de *(S)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida*

- 5 El mismo procedimiento que el del ejemplo 16 para proporcionar el compuesto. $m/z = 477.3$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz; DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 5.17-5.10 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.37 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz).

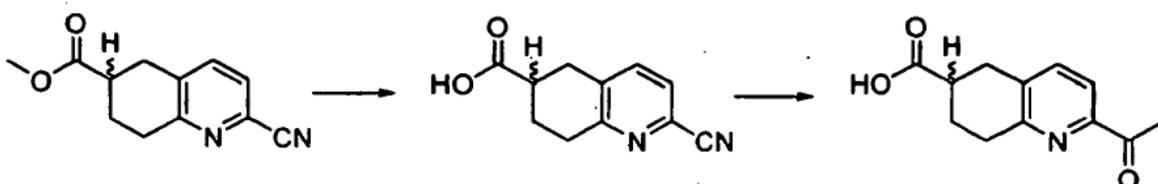
Ejemplo 20



10 6-(Metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina 1-óxido y Metil 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

- A una solución de metil 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato (3.21 g, 16.8 mmol) en Cloroformo (100 mL, 1000 mmol) a temperatura ambiente, se le adicionó ácido *m*-Cloroperbenzoico (4.96 g, 20.1 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura por 1.5 h: La reacción se apagó mediante la adición de Dimetil sulfóxido (0.36 mL, 5.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción fue vertida en Na₂CO₃ 1M y las capas orgánicas fueron extraídas. La capa acuosa fue extraída con CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron con vacío para dar el producto de título (3.49 g, 100%) como un aceite de color amarillo que fue utilizado sin otra purificación en la siguiente etapa. $m/z = 208.4$ (M+H)⁺.

- A una solución de 6-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina 1-óxido (13.58 g, 65.52 mmol) en acetonitrilo (33 mL, 630 mmol), se le adicionaron trietilamina (18 mL, 130 mmol), y trimetilsilil cianuro (26.2 mL, 196 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en el microondas por 3 hr. La reacción se apagó mediante la adición cuidadosa de Na₂CO₃ 1M y se diluyó con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas y se lavaron con NaH₂PO₄ 1 M, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron con vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna dos veces (CH₂Cl₂:MeOH, 0-5% primero; Hex:EtOAc, 50-100% segundo) para dar el producto de título (3.32 g, 23% de producción) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18-2.94 (m, 4H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H). $m/z = 217.5$ (M+H)⁺.

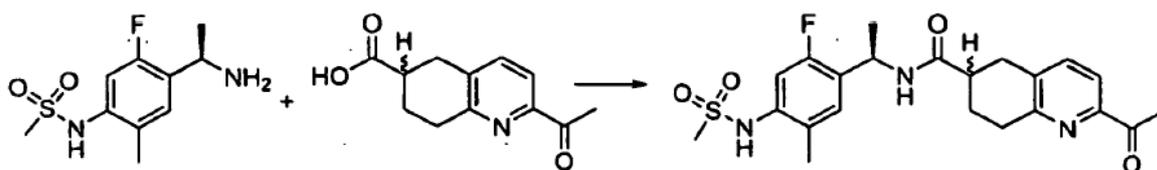


Ácido ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico y Ácido 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico

- 30 Una solución de metil 2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato (226 mg, 0.00104 mol), yoduro de litio (699 mg, 0.00522 mol), y piridina (2500 uL, 0.031 mol) se calentó a 130 °C en el microondas por 3 hr. La mezcla de reacción se concentró con vacío y el residuo se disolvió con CH₂Cl₂. Las capa orgánicas se lavaron con ácido cítrico

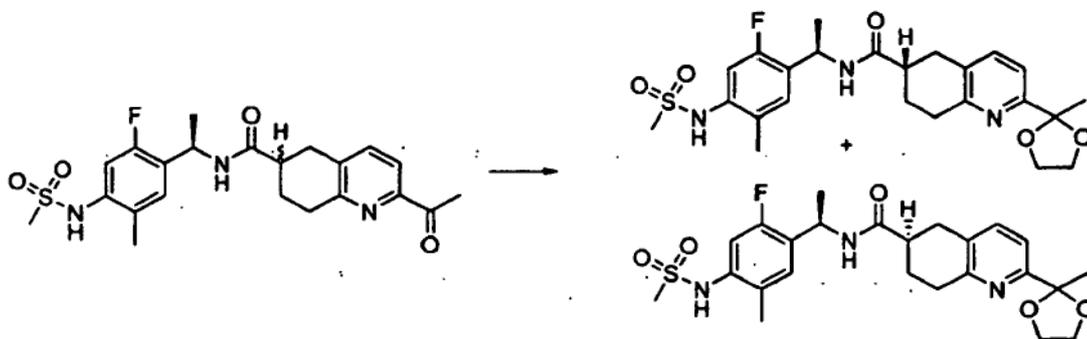
0.5 M, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron con vacío para dar el producto de título (2.54 g, 82%) como un sólido de color amarillo que fue utilizado sin otra purificación en la siguiente etapa. $m/z = 203.3$ (M+H)+.

5 A una solución fría del ácido 2-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6- carboxílico (2.50 g, 12.4 mmol) en Tetrahydrofurano (52 mL, 640 mmol) a 0 °C, se le adicionó lentamente 3 M de Cloruro de metilmagnesio en Tetrahydrofurano (11.1 mL, 37.1 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 5 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 hr la reacción se apagó mediante la adición de ácido cítrico 1M y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas fueron extraídas con CHCl_3 :IPA (3: 1), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron con vacío y se purificaron por cromatografía de columna (Hex:EtOAc; 20-60%) para dar el producto de título (2.27 g, 84%) como un polvo de color amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.43 (br s, 1H), 7.71 (s, 2H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H). $m/z = 220.3$ (M+H)+.



2-Acetyl-N-((R)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

15 A una mezcla de *N*-[4-(*R*)-1-Aminoetil]-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (55.3 mg, 0.195 mmol), ácido 2-acetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6- carboxílico (45 mg, 0.20 mmol) y *N,N,N',N'*-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio Hexafluorofosfato (110 mg, 0.29 mmol) en *N*-Metilpirrolidinona (192 μL , 1.99 mmol), se le adicionó *N,N*-Diisopropiletilamina (0.10 mL, 0.59 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C 4h. El crudo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 1M y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron con vacío para dar el producto de título (80 mg, 90%) como un aceite de color marrón que fue utilizado sin otra purificación en la siguiente etapa. $m/z = 448.4$ (M+H)+.

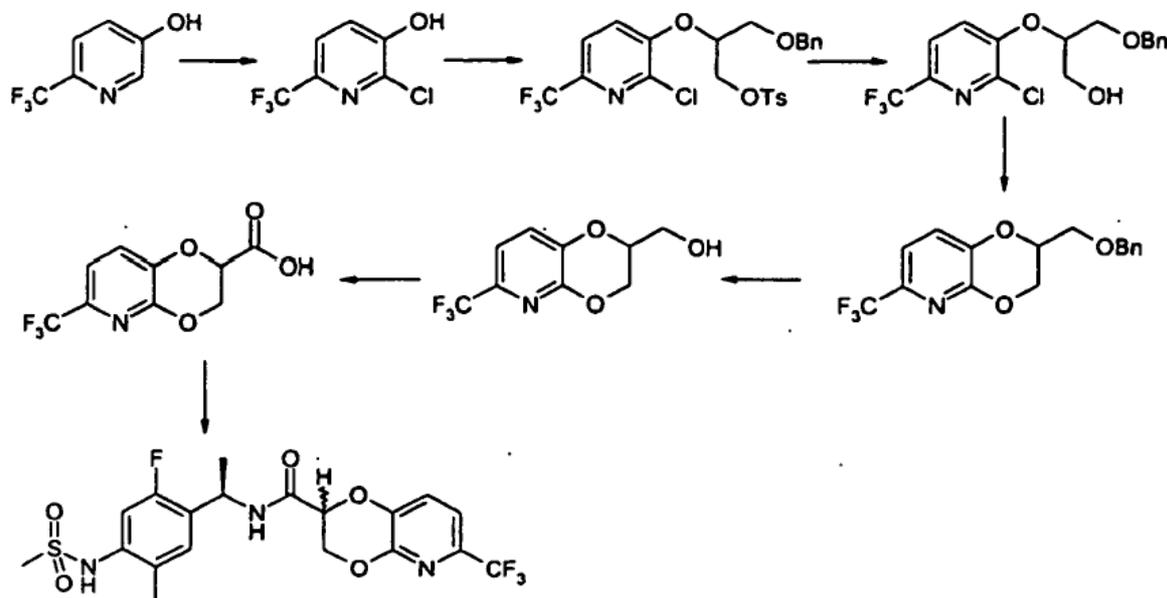


20 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxamida y (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

25 Una solución de 2-acetyl-*N*-((*R*)-1-(2-fluoro-5-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)etil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-carboxamida (85 mg, 0.19 mmol), 1,2-etanodiol (0.04 mL, 0.8 mmol) y Ácido *p*-Toluenosulfónico (3 mg, 0.02 mmol) en Benceno (7 mL, 80 mmol) se calentó a 115 °C por 16h utilizando un Dean-Stark trap. El crudo se concentró con vacío y se purificó por HPLC de fase reversa (10-50% de MeCN en Et_2NH 10 mM/ H_2O) para producir ambos diastereómeros (10 mg, 9%) y (8 mg, 8%) como sólidos de color blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) μ 9.14 (bs, 1H), 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H); $m/z = 492.1$ (M+H)+. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\square\square$ 9.17 (bs, 1H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H); $m/z = 491.8$ (M+H)+.

Ejemplo 21

Preparación del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-3- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etil]amida



a. 1-Bencil-3-tritilgliccerol

5 A una suspensión en agitación de trifenilmetil cloruro (59.6 g, 0.21 mol) y trietilamina (32.6 mL, 0.23 mol) en ter-butil alcohol (80 mL) a 60°C, se le adicionó una solución de 1-benciloxi-2,3-propanediol (37.1 g, 0.20 mol) en ter-butil alcohol (20 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, a continuación se purificó utilizando cromatografía instantánea (0 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto de título (68 g, 75%) como un aceite. *m/z* no encontrado, r.t. = 4.32 mins. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.46 -7.41 (6H, m), 7.36-7.22 (14H, m), 4.52 (2H, s), 4.02 -3.95 (1H, m), 3.63 -3.54 (2H, m), 3.26 - 3.18 (2H, m), 2.40 (1H, s).

10

b. Ácido Metanosulfónico 2-benciloxi-1-tritiloximetiletil éster

A una solución de 1-bencil-3-tritilgliccerol (17.5 g, 0.41 mol) en diclorometano anhidro (200 mL) a 0°C, se le adicionó trietilamina (8 mL, 0.58 mol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (4.1 mL, 0.54 mol). La reacción se agitó a 0°C por 1 hora, a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 N (30 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. La cristalización utilizando diisopropil éter proporciona el compuesto de título (15.2 g, 72%) como un sólido. *m/z* no encontrado, r.t. = 4.41 mins. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.43 - 7.41 (6H, m), 7.38 - 7.23 (14H, m), 4.90 - 4.83 (1H, m), 4.52 (2H, m); 3.75 - 3.63 (2H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 3.02 (3H, s).

15

c. 2-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ol

Una solución de 6-(trifluorometil)piridina-3-ol (7 g, 40 mmol) y carbonato de sodio (4.5 g, 4.2 mmol) en agua (200 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se adicionó poco a poco solución de Hipoclorito de sodio 0.7N (63.9 mL, 4.29 mmol) durante 30 minutos, y la reacción se agitó a 0°C por 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó utilizando ácido acético, y se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. El producto se purificó por cromatografía instantánea (0 a 25% de EtOAc en hexanos) proporcionando el compuesto de título (1.6 g, 20%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.61 (1H, d), 7.45 (1H, d), 5.83 (1H, s).

20

25

d. Preparación de 3-(1-benciloxi)-3-(tritiloxi)propan-2-iloxi)-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina

A una suspensión en agitación de 95% de hidruro de sodio (442 mg, 0.17 mol) en DMF anhidro (50 mL) se le adicionó una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ol (3.46 g, 0.17 mol) en DMF anhidro (10 mL), poco a poco durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, y una solución de ácido metanosulfónico 2-benciloxi-1-tritiloximetiletil éster (6.29 g, 0.12 mol) en DMF anhidro (20 mL) se adicionó. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se dejó enfriar y evaporar a sequedad. Se adicionó agua (50 mL), y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL) y las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y

30

concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 30% de EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto de título (3.09 g, 33%) como un aceite de color marrón claro. $m/z = 604.5$ ($M + 1$), r.t. = 4.46 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 7.42 - 7.20 (22H, m), 4.64 - 4.60 (1H, m), 4.53 (2H, s), 3.67 (2H, dd), 3.48 - 3.41 (2H, m).

e. Preparación de 3-(benciloxil-2-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-iloxi)propan-1-ol

5 A una solución de 3-(1-benciloxi)-3-(tritoloxi)propan-2-iloxi)-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (3 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) se le adicionó ácido clorhídrico 4N (20 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se enfrió. La mezcla de reacción fue vertida en solución de NaHCO_3 saturada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO_4) se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 30% EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto de título (1.16 g, 80%) como un aceite. $m/z = 362.2$ ($M + 1$), r.t. = 3.25 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 7.55 (2H, s), 7.37 - 7.31 (3H, m), 7.29 - 7.25 (2H, m), 4.62 - 4.57 (1H, m), 4.56 (2H, s), 3.94 - 3.91 (2H, m), 3.76 (2H, m), 1.23 (1H, t).

f. Preparación de 2-(benciloximetil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina

15 A una suspensión en agitación de hidruro de sodio (75 mg, 3.1 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (30 mL) se le adicionó una solución de 3-(benciloxi)-2-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridina-3-iloxi)propan-1-ol (1.13 g, 3.1 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (30 mL), gota a gota durante 5 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos, luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción fue vertida en solución de NaHCO_3 saturada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 20% EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto de título (450 mg, 43%) como un aceite. $m/z = 325.6$ ($M + 1$), r.t. = 3.46 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 7.36 - 7.25 (7H, m), 4.62 (2H, d), 4.60 - 4.53 (1H, m), 4.43 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.74 (1H, dd).

g. Preparación de (6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-2-il)metanol

25 A una solución en agitación de 2-benciloximetil-6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (420 mg, 1.3 mmol) en etanol (50 mL) se le adicionó 10% de paladio sobre carbono (10 mg, *cat.*). La mezcla de reacción fue evacuada y purgada con hidrógeno seis veces, luego se agitó por 3 horas, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOH (60 mL), y el filtrado se evaporó a sequedad. La trituration utilizando DCM/hexanos proporciona el compuesto de título (250 mg, 78%) como un sólido. $m/z = 236.2$ ($M + 1$), r.t. = 2.46 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 7.38 - 7.28 (2H, m), 4.50 - 4.46 (1H, m), 4.41 (1H, dd), 4.20 (1H, dd), 4.04 (1H, dd), 3.90 (1H, dd).

30 h. Preparación del ácido 7-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-3- carboxílico

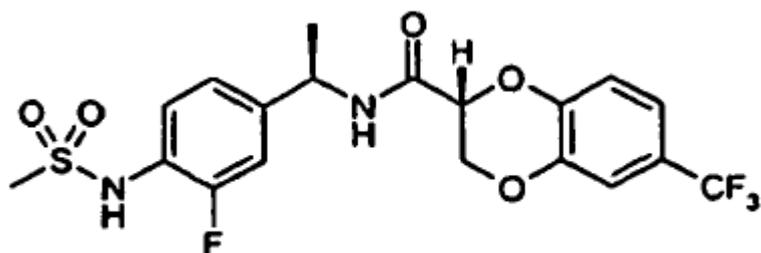
35 (6-Trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-2-il)metanol (250 mg, 1.1 mmol) se disolvieron parcialmente en 0.62N hidróxido de potasio en agua (10.2 mL, 6.4 mmol). El permanganato de potasio (370 mg, 2.3 mmol) se adicionó en una porción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético y se diluyó con agua (30 mL), luego se extrajo en EtOAc (3 x 20 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron. La trituration utilizando DCM/hexanos proporciona el compuesto de título (200 mg, 70%) como un sólido. $m/z = 248.0$ ($M - 1$), r.t. = 2.86 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.7 (1H, br. s), 7.51 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 5.40 (1H, t), 4.58 (1H, dd), 4.42 (1H, dd).

40 i. Preparación del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)etil]amida

45 A una solución de N-[4-(R)-1-Aminoetil]-5-fluoro-2-metilfenil]metanosulfonamida clorhidrato (25 mg, 0.09 mmol), 6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina- 2-carboxílico (20 mg, 0.08 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.8 mg, 0.8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (50 mL, 0.29 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se le adicionó HATU (34 mg, 0.09 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se vertió en solución de NaHCO_3 saturada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 5% MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (24 mg, 60%) como un sólido. $m/z = 478.2$ ($M + 1$), r.t. = 2.98 mins. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (1H, dd), 8.82 (1H, dd), 7.51 - 7.43 (2H, m), 7.27 (0.5H, d), 7.14 (0.5H, d), 7.07 (1H, dd), 5.20 - 5.17 (1H, m), 5.09 (1H, t), 4.48 - 4.42 (2H, m), 3.01 (3H, d), 2.27 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 1.38 (3H, d).

50 **Ejemplo 22**

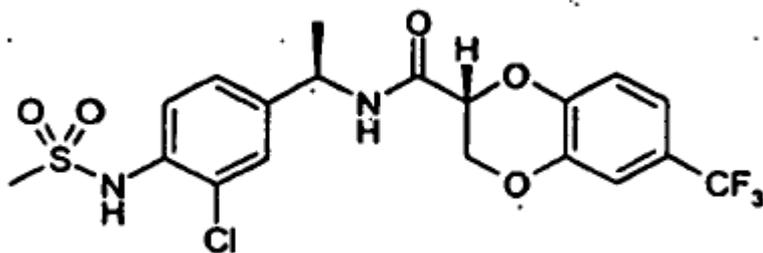
Preparación del ácido (R)-6-Trifluorometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(3-fluoro-4-metanosulfonilaminofenil) etil]amida



5 A una solución de N-[4-((R)-1-Aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida clorhidrato (54 mg, 0.20 mmol), ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-2- carboxílico (50 mg, 0.20 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2.0 mg, 1.6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (126 mL, 0.72 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se le adicionó HATU (84 mg, 0.09 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se vertió en solución de NaHCO₃ saturada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 3.5% MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (38 mg, 39%) como un sólido. *m/z* = 463.1 (M + 1), r.t. = 3.12 mins. ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.56 (1H, s), 8.66 (1H, d), 7.35 - 7.15 (5H, m), 7.07 (1H, d), 4.97 - 4.94 (2H, m), 4.44 (1H, dt), 4.44 - 4.36 (1H, m), 3.01 (3H, s), 1.36 (3H, d).

Ejemplo 23

Preparación del ácido (R)-6-Trifluorometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(3-cloro-4-metanosulfonilaminofenil)etil]amida

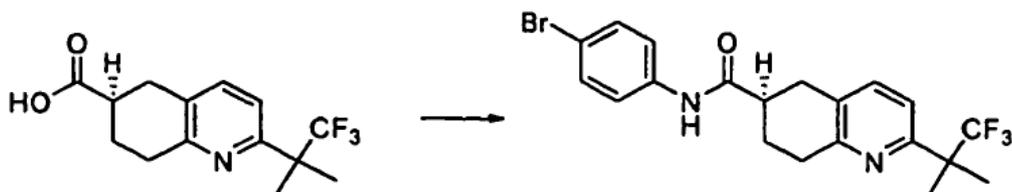


15 A una solución de N-[4-((R)-1-Aminoetil)-2-clorofenil]metanosulfonamida clorhidrato (57.4 mg, 0.20 mmol), ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-2- carboxílico (50 mg, 0.20 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2.0 mg, 1.6 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (126 μL, 0.72 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se le adicionó HATU (84 mg, 0.09 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (0 a 3% MeOH en DCM) proporciona el compuesto de título (37 mg, 36%) como un sólido. *m/z* = 479.2 (M + 1), r.t. = 3.19 mins. ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.45 (1H, s), 8.67 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.33 - 7.15 (3H, m), 7.07 (1H, d), 4.95 - 4.85 (2H, m), 4.45 - 4.30 (2H, m), 3.03 (3H, s), 1.35 (3H, d).

Ejemplo representativo para la Asignación de la Estereoquímica

25 Asignación de la estereoquímica para el ácido (R)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxílico.

Preparación de (R)-N-(4-bromofenil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida



5 Ácido (R)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6- carboxílico (30 mg), 4-bromoanilina (17.9 mg), ácido propanofosfónico cíclico anhídrido (50%en peso de solución en dicloroetano) (0.093 mL), trietilamina (0.044 mL), y dioxano (2 mL) fueron combinados y se calentaron en un microondas a 140 °C por 20 mins. La solución se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución de carbonato de sodio (2x20ml) y salmuera (3x20ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó para proporcionar una goma que se solidificó con el reposo. Rendimiento de 40mg.

Crystalización del compuesto bromofenil crudo mediante evaporación lenta a partir del metanol da lugar a cristales únicos apropiados para rayos X.

10 Estructura de rayos X de (R)-N-(4-bromofenil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

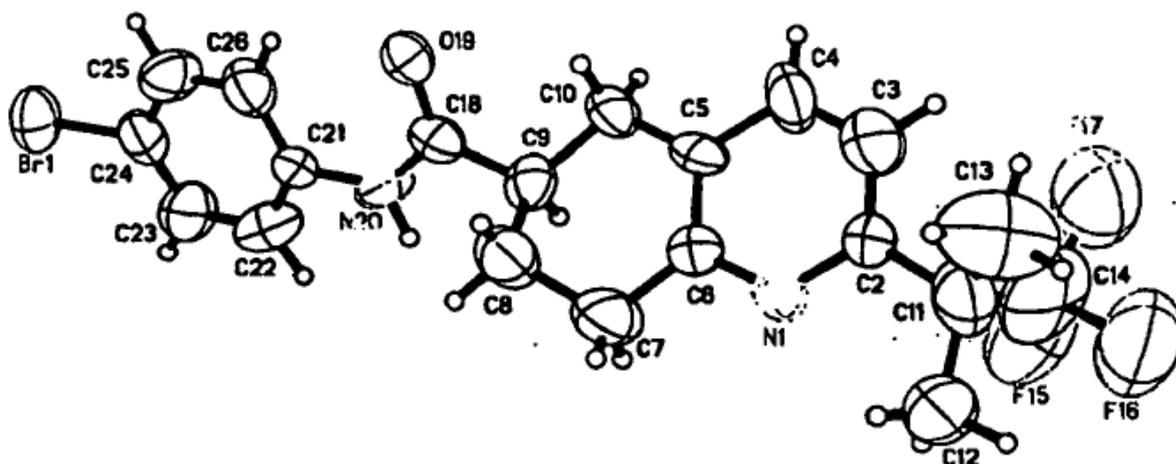
Análisis de rayos-X de Cristal Único.

15 Un cristal representativo fue examinado y un conjunto de datos 1 Å (máxima sin $\Theta/\lambda=0.5$) se recolectó sobre un difractoro Bruker APEX II/R. Los cristales fueron en su mayoría agregados de cristales únicos (no gemelos) y dieron un patrón de difracción muy complejo. Un cristal muy pequeño probó que era un cristal único verdadero con un patrón de difracción marginal (reflexiones de ángulo poco alto). El cristal fue triclinico con ocho moléculas en la unidad asimétrica. Los pares de Friedel fueron recolectados con el fin de facilitar la determinación de la configuración absoluta. Los factores atómicos de dispersión fueron tomados de las Tablas Internacionales para Cristalografía (Tablas Internacionales para Cristalografía, Vol. C, pp. 219,500, Kluwer Academic Publishers, 1992).
 20 Todos los cálculos cristalográficos fueron facilitados por el sistema SHELXTL (SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997). Todos los datos del difractoro fueron recolectados a temperatura ambiente.

25 Una estructura de prueba fue obtenida por métodos directos. Esta estructura de prueba refinada de forma rutinaria. Las posiciones del hidrógeno fueron calculadas siempre que fuera posible. Los metil hidrógenos fueron localizados mediante técnicas de diferencia de Fourier y luego se idealizaron. Los parámetros de hidrógeno se adicionaron a los cálculos del factor de estructura pero no fueron refinados. Los cambios calculados en los ciclos finales de mínimos cuadrados de refinamiento fueron todos menores de 0.1 de las desviaciones estándar correspondientes. El índice-R final fue 7.31 %. Una diferencia de Fourier final no reveló ninguna falta o pérdida de la densidad de electrones.

30 La estructura refinada se monitoreó utilizando el paquete SHELXTL (Figura 1). La configuración absoluta se determinó por el método de Flack (H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, A39, 876, 1983). Las ocho moléculas fueron el mismo enantiómero.

Figura 1:



Método General por Purificación LC-MS paralela Automatizada de Bibliotecas

Las bibliotecas fueron purificadas utilizando un espectrómetro de masas Perkin Elmer API100 acoplado a bombas LC Shimadzu. El método cromatográfico empleado fue 10-100% de gradiente de acetonitrilo a agua durante 8 minutos a una velocidad de flujo de 6 ml por minuto. La columna utilizada fue una YMC C18 10X50mm y los compuestos fueron recolectados utilizando un colector de fracciones Gilson 204.

Siguiendo los métodos descritos anteriormente y los reactivos apropiados, las materias primas y los métodos de purificación conocidos por aquellos de habilidad en el oficio, los compuestos amida de esta invención fueron o pueden ser preparados.

Los ejemplos biológicos y sintéticos presentados en este documento se ofrecen para ilustrar esta invención y no se construyen de ninguna manera como limitantes del alcance de esta invención. En los siguientes ejemplos, todas las temperaturas son en grados Celsius (a menos que se indique lo contrario).

Los compuestos que han sido preparados de acuerdo con la invención, se presentan en la Tabla 1, a continuación. Las síntesis de estos compuestos representativos se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos publicados anteriormente, y la actividad de los compuestos fue determinada por el porcentaje de inhibición en un ensayo de absorción del calcio, cuyos detalles de describen a continuación.

Ensayo de Absorción del Calcio.

La actividad funcional de los compuestos contra el receptor VR1 se determinó mediante la medición de los cambios en el calcio intracelular en células HEK 293 que expresan hVR1. Los compuestos fueron examinados por su capacidad para inhibir el influjo del calcio inducido por agonistas. Los niveles relativos de $[Ca^{2+}]$ fueron monitoreados en un formato de 96 pozos utilizando un colorante de fluorescencia sensible al calcio y un Dispositivo Molecular, FLIPR TETRA.

Línea celular y condiciones de cultivo:

Las células que expresan altos niveles de VR1 fueron obtenidas, mediante la generación de una línea celular a partir de queratinocitos humanos con expresión heteróloga de VR1 bajo control de un promotor inducible. Específicamente, las células que expresan VR1 humano bajo el control del promotor temprano-inmediato del citomegalovirus humano y dos sitios del operador 2 de la tetraciclina (TetO2) fueron hechos utilizando el Sistema T-REx (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Los detalles y métodos en relación con este sistema se publican (Hum. Gene Ther. 9, pp.1939-1950, 1998; Annu. Rev. Microbiol. 48, pp.345-369, 1994; Mol. Biol. 169, pp. 707-721, 1983). VR1 humano fue subclonado en el Sistema T-REx pcDNA5/TO vector (Invitrogen Cat # V1033-20) que fue transfectado

en la línea celular de queratinocitos humanos del Sistema T-REx (Invitrogen Cat # R710-07) del cual una línea celular estable fue establecido que expresa VR1 después de la inducción mediante la exposición a la tetraciclina o la doxiciclina (Hum. Gene Ther. 9, pp.1939-1950, 1998; instrucciones que vienen con la compra de los productos indicados anteriormente). Las células fueron mantenidas en un incubador de CO₂ (5% de CO₂) a 37°C en medio de cultivo que contiene DMEM con fenol rojo (Mediatech Cat #: 15-017- CV) suplementado con 10% de Suero Fetal de Bovino inactivado por el calor, 5% de Penicilina-estreptomicina (Mediatech Cat #: 30-002- CI), 5% de Glutamax® (L-Alanil-L-Glutamina, Mediatech Cat #: 25-015-CI), 200mg/ml de higromicina (Mediatech #:30-240-CR), 0.5 mg/ml de blasticidina (Invitrogen # 46-1120)).

Determinación de los valores IC₅₀ contra estimulación agonista

Para la preparación del ensayo, las células que expresan VR1 humano como se describe anteriormente fueron sembradas en placas de 96-pozos (Becton Dickinson [BD] placas de 96-pozos recubiertas poli-D-lisina, cat # 356692) a 55,000 células por pozo en medio de cultivo (descrito anteriormente) que también contienen 1 ug/ml de doxiciclina. Las células sembradas en la placa luego se clonaron en un incubador (5% de CO₂) y se incubaron por 20-26 horas a 37°C, hasta que las células habían crecido cerca de la confluencia. El medio luego fue aspirado de las células y 50uL de solución reguladora que contiene el colorante (del Dispositivo Molecular FLIPR Calcium 4 Assay kit, cat# R8141) se adicionaron a cada pozo. Las células luego se dejaron en la oscuridad a temperatura ambiente por 1.5-2 horas. Las placas de la célula luego se clonaron en el FLIPR TETRA (Dispositivo Molecular, CA, USA). Los compuestos de prueba y agonistas se adicionaron a los pozos utilizando la capacidad de manipulación de líquidos del FLIPR TETRA. Las respuestas del calcio de las células fueron monitoreadas por lectura fluorescencia de señal del colorante. Los compuestos de prueba en solución salina (NaCl 130mM, 17g/L de sacarosa, 1.8 g/L de glucosa, HEPES 8.8mM, KCl 3mM, MgCl 0.60mM, CaCl₂ 1.0mM; se ajustó a pH 7.4 utilizando NaOH; 0.03% de BSA se adicionó en el día del experimento), o vehículo control en solución salina, fueron pre-incubados a las concentraciones finales deseadas en la oscuridad a temperatura ambiente por 2 o 30 minutos con las células que ya contienen la solución reguladora del colorante mencionado anteriormente (solución del colorante se diluyó 1:1 en pozos de cultivo con solución salina que contiene 2X de la concentración final del compuesto de prueba). Los experimentos de IC₅₀ del compuesto se realizaron utilizando una concentración del agonista a o cerca de la EC₅₀ del agonista. Un agonista utilizado fue la capsaicina a una concentración final de ya sea 10nM o la EC₅₀ de capsaicina según se determina por las corridas de una curva de respuesta dosis de la capsaicina en el día del experimento (que produjo valores de EC₅₀ que oscilan entre 2.5nM y 11nM dependiendo del día). Otro agonista fue protones vía una solución de pH bajo (la solución salina descrita o anteriormente más ácido cítrico 10 mM se estandarizó a pH 5.7 con HCl en lugar de estandarizar a un pH neutro con NaOH como se hace para solución salina normal). Los compuestos fueron probados a varios rangos de concentración, dependiendo de la potencia del compuesto. Después de los 2 minutos o 30 minutos del pre-tratamiento del compuesto, la solución de tratamiento luego fue adicionada a las células mediante la adición de un volumen de la solución de tratamiento igual a la solución de pre-tratamiento ya en las células. La solución de tratamiento consistió del compuesto de prueba en la misma concentración diana como en el pre-tratamiento en adición a agonista: ya sea capsaicina a 2X la concentración final deseada en solución salina para producir 1X final cuando se diluyó con la solución que ya está en los pozos o la solución de tratamiento se hizo sin capsaicina y en lugar del compuesto se diluyó apropiadamente en la solución salina reguladora descrita anteriormente para el agonismo de pH bajo. Los registros se hicieron para determinar la señal de fluorescencia (λ_{ex} = 470-495 nm, λ_{em} = 515-575 nm) por al menos 2 minutos después de la adición del agonista (tiempo suficiente para la respuesta de fluorescencia para lograr y luego declinan del máximo absoluto, alcanzada por la señal inducida por el agonista). El valor de inhibición del porcentaje del compuesto de prueba a una concentración dada de la prueba fue calculado como:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times \left[1 - \frac{(\text{Respuesta del Agonista con el Compuesto} - \text{Respuesta del Vehículo solo})}{(\text{Respuesta del Agonista con el Vehículo} - \text{Respuesta del Vehículo solo})} \right]$$

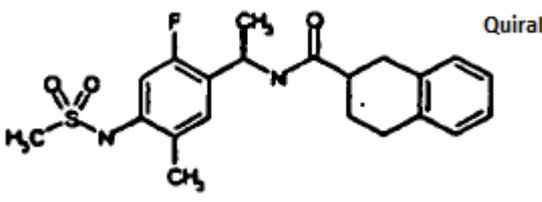
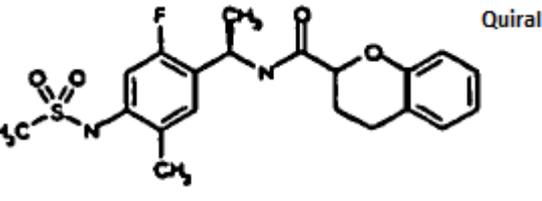
Donde, la respuesta fue calculada como la diferencia entre la señal máxima de fluorescencia obtenida después de la adición del agonista y el nivel señal visto en la línea base después del agonista, pero después del antagonista, la adición (el nivel mínimo absoluto de señal de fluorescencia observado en los 10 segundos antes de la adición del agonista). Los valores IC₅₀ fueron calculados mediante estimación de ajuste de la curva. Los datos del porcentaje de inhibición a través de las concentraciones probadas del compuesto fueron utilizados para crear una curva dosis respuesta del compuesto de prueba contra el agonista. Estos datos luego fueron ajustados a una ecuación de la curva sigmoide de 4 parámetros (pendiente variable) utilizando el software Graphpad Prism (de Graphpad Software, San Diego, CA): $y = \text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\log(\text{IC}_{50}-x) * \text{Hillslope})})$, donde $x = \log(\text{concentración})$. Los resultados obtenidos con los compuestos representativos de la invención, preparados de acuerdo con los métodos descritos en este documento, se indican en la Tabla 1, a continuación.

En la Tabla 1, la actividad de cada compuesto se expresa de la siguiente manera:

- + compuesto con IC₅₀ > 1000 nM (Capsaicina)
 - ++ compuesto con IC₅₀ 501-1000nM (Capsaicina)
 - +++ compuesto con IC₅₀ 101-500 nM (Capsaicina)
 - ++++ compuesto con IC₅₀ <100 nM (Capsaicina)
-
- * compuesto con IC₅₀ > 1000 nM (pH bajo)
 - ** compuesto con IC₅₀ 501-1000 nM (pH bajo)
 - *** compuesto con IC₅₀ 101-500 nM (pH bajo)
 - **** compuesto con IC₅₀ <100 nM (pH bajo)

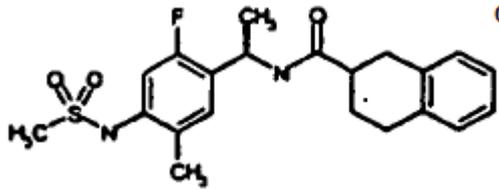
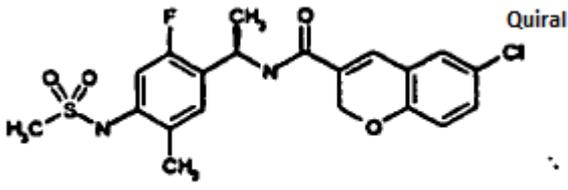
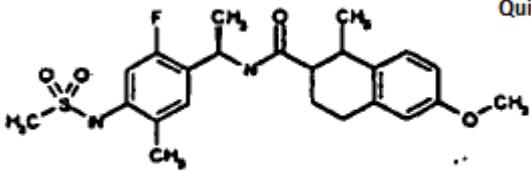
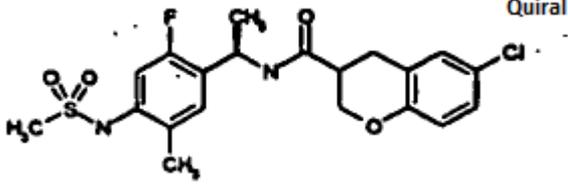
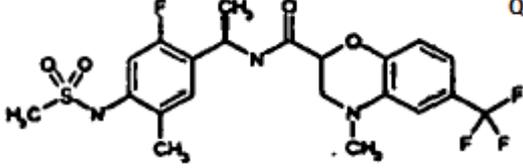
5

TABLA I: COMPUESTOS DE AMIDA

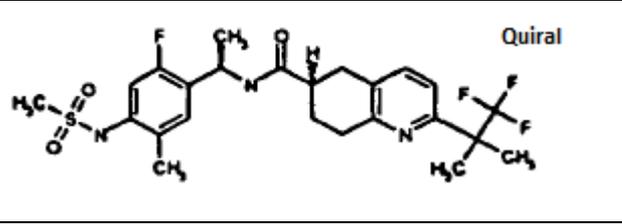
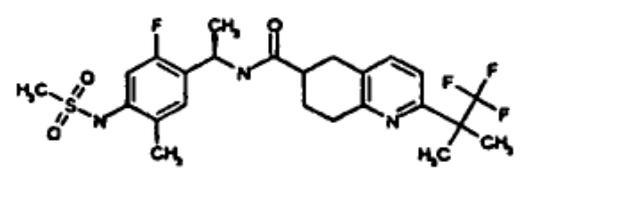
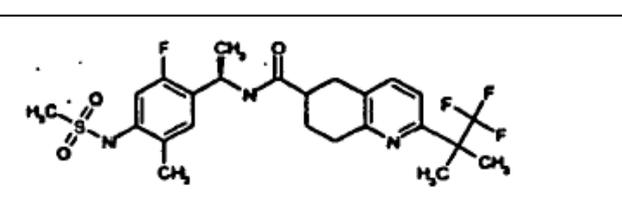
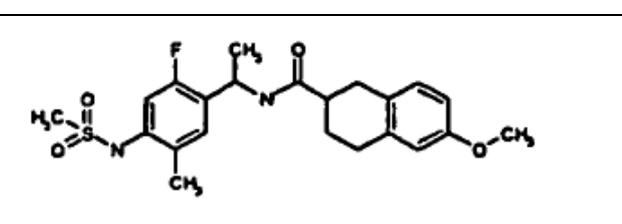
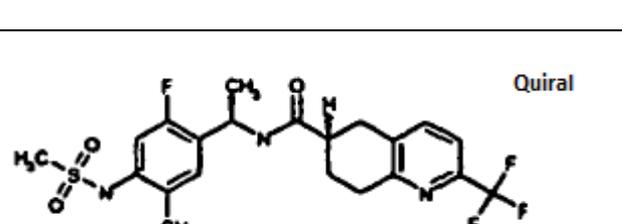
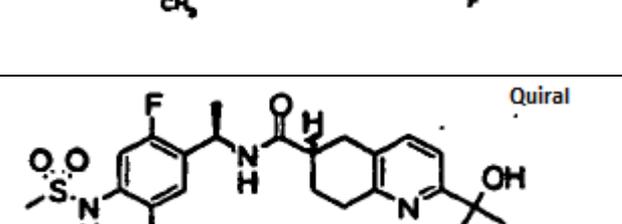
ID	Estructura	MW (Calcd)	MS (Obs)	IC ₅₀ (nM) Capsaicina	IC ₅₀ (nM) pH bajo
1	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	404.46	405.10	++++	***
2	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	406.48	407.20	+++	*

10

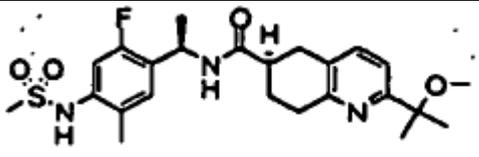
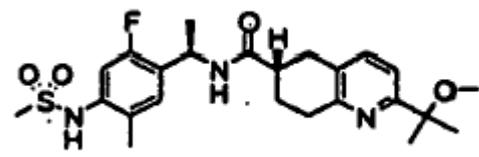
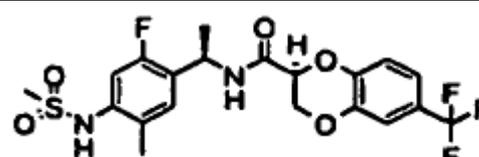
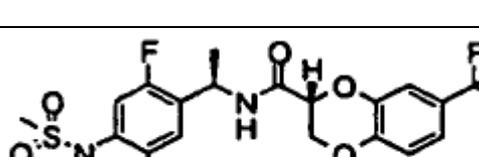
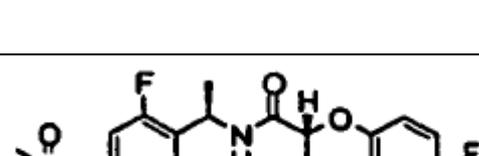
(continuación)

ID	Estructura	MW (Calcd)	MS (Obs)	IC ₅₀ (nM) Capsaicina	IC ₅₀ (nM) pH bajo
3	 <p>Quiral</p>	404.50	405.10	++++	***
4	 <p>Quiral</p>	438.91	439.20	++++	****
5	 <p>Quiral</p>	448.56	449.50	+++	*
6	 <p>Quiral</p>	440.92	441.40	++++	****
7	 <p>Quiral</p>	489.49	490.40	++++	****

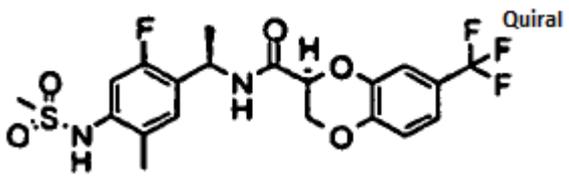
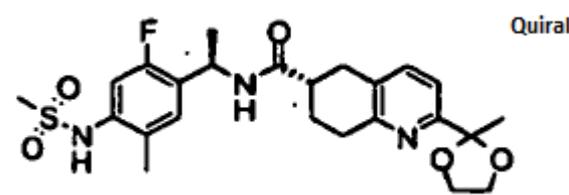
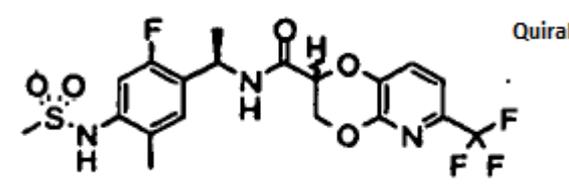
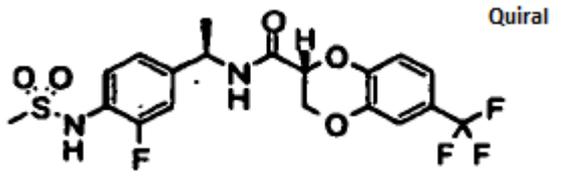
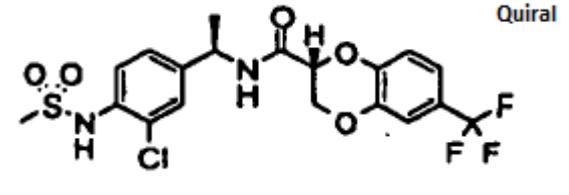
(continuación)

ID	Estructura	MW (Calcd)	MS (Obs)	IC ₅₀ (nM) Capsaicina	IC ₅₀ (nM) pH bajo
8	 Quiral	515.57	516.30	++++	
9		515.57	516.20	++++	****
10		515.57		++++	****
11		434.53	435.20	+++	
12	 Quiral	473.49	474.40	++++	
13	 Quiral	440.46		+++	

(continuación)

ID	Estructura	MW (Calcd)	MS (Obs)	IC ₅₀ (nM) Capsaicina	IC ₅₀ (nM) pH bajo
14	 Quiral	477.6	477.9	+++	***
15	 Quiral	477.6	477.8	++++	****
16	 Quiral	476.45	477.1	+++	
17	 Quiral	476.45	477.3	++++	
18	 Quiral	476.45	477.3	++++	

(continuación)

ID	Estructura	MW (Calcd)	MS (Obs)	IC ₅₀ (nM) Capsaicina	IC ₅₀ (nM) pH bajo
19	 Quiral	476.45	477.3	+++	
20	 Quiral	491.58	491.8	+++	
21	 Quiral	477.43	478.2	+++	
22	 Quiral	462.42	463.1	++++	
23	 Quiral	478.87	479.2	++++	

Determinación de los valores pA₂ contra la estimulación de la Capsaicina

- 5 Los valores pA₂ de los antagonistas contra la dosis-respuesta del antagonista de la capsaicina se determinan utilizando un ensayo de imagen del Ca²⁺ con las células que expresan altos niveles de VR1 humano (para la explicación de la teoría entre las determinaciones de pA₂, ver A Pharmacological Primer: Theory, Applications, and Methods 2nd edition by Terry P. Kenakin, pp.102-108, Academic Press, New York, 2006).
- 10 Preparación de la célula, las adiciones del compuesto de prueba, y las adiciones de la capsaicina todas se llevan a cabo como se menciona anteriormente por las determinaciones de IC₅₀, sin embargo en lugar de correr un rango de dosis del compuesto de prueba contra una concentración del agonista, un rango de dosis de capsaicina se realiza contra vehículo y unas pocas concentraciones del compuesto de prueba. Después de la adición del compuesto de prueba, la capsaicina más la concentración apropiada del antagonista en solución salina se adiciona a diferentes concentraciones para lograr las concentraciones finales que cubren el rango de capsaicina 17pM - 3uM final y la

misma concentración final del antagonista, o vehículo control, que ya está en el pozo a partir de la etapa de pre-incubación del antagonista descrita anteriormente. Los cambios en la señal de fluorescencia ($\lambda_{ex} = 470-495 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 515-575 \text{ nm}$) se monitorearon a lo largo de todo el experimento después de la adición del agonista y por al menos 2 min después de la adición del agonista (tiempo suficiente para la respuesta de fluorescencia para lograr y luego declinar a partir del máximo absoluto, alcanzado por la señal inducida por el agonista). Para cada pozo, se calculan las unidades de fluorescencia relativas finales (RFUs) como la diferencia entre la señal máxima de fluorescencia obtenida en el experimento después de la adición del agonista y el nivel de la señal visto en la línea base después del agonista, pero después del antagonista, la adición (el nivel mínimo absoluto de señal de fluorescencia observado en los 10 segundos antes de la adición del agonista). Estos valores de RFU finales se registraron contra las concentraciones de capsaicina correspondientes para obtener las curvas de respuesta dosis frente al rango de dosis de capsaicina evaluado; una curva de respuesta-dosis para cada concentración de antagonista evaluada y una para la dosis-respuesta de la capsaicina sin ningún antagonista (vehículo control). Los datos se ajustan a una curva ideal utilizando la función de ajuste de curva sigmoide de 4 parámetros en el software GraphPad Prism (version 4, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) a partir de los cual un valor de EC_{50} se obtiene. La relación de dosis (DR) luego se calcula para cada concentración del antagonista evaluado como la relación del valor de EC_{50} de la curva dosis-respuesta de capsaicina en la presencia de una concentración dada del antagonista dividido por el valor de EC_{50} de la curva dosis-respuesta de la capsaicina sin antagonista (vehículo control). Para cada antagonista, al menos tres concentraciones se evalúan. Los valores de Relación de Dosis a continuación se utilizan para hacer un registro estándar Schild - $\log[\text{concentración del antagonista}]$ registrado contra $\log[DR-1]$, ver Kenakin referencia anterior para método y antecedentes teóricos. Un ajuste de la curva de regresión lineal luego se lleva a cabo en estos puntos registrados. Si la regresión lineal proporcionó un valor $R^2 \geq 0.8$ AND existen al menos dos concentraciones de antagonistas evaluados que proporcionan un valor DR mayor de 1, luego los valores pA_2 se calculan y reportan como $pA_2 = \text{Log}(DR-1) - \text{Log}[\text{antagonista}]$ para la concentración más baja del antagonista evaluado por el cual $(DR-1) > 0$. Si estas concentraciones no se encuentran, entonces el antagonista se vuelve a correr en un ensayo de pA_2 utilizando diferentes concentraciones de los antagonistas hasta que las condiciones anteriores se encuentren.

Vida media en microsomas de hígado humano (HLM)

Los compuestos de la invención de forma ejemplar se evalúan ($1 \mu\text{M}$), y se incuban con MgCl_2 3.3 mM y 0.78 mg/mL de HLM (HL101) en solución reguladora de fosfato de potasio 100 mM (pH 7.4) a 37°C sobre la placa de 96 pozos profundos. La mezcla de reacción se divide en dos grupos, un grupo no-P450 y un grupo P450. NADPH solamente se adiciona a la mezcla de reacción del grupo P450. Una alícuota de las muestras del grupo P450 se recolectó a puntos de tiempo de 0, 10, 30, y 60 minutos, donde el punto de tiempo 0 minutos indicaba el tiempo cuando NADPH se adicionó en la mezcla de reacción del grupo P450. Una alícuota de las muestras del grupo no-P450 se recolectó a puntos de tiempo de -10 y 65 minutos. Las alícuotas recolectadas se extrajeron con una solución de acetonitrilo que contiene un estándar interno. La proteína precipitada se hace girar en una centrifugadora (2000 rpm, 15 min). La concentración del compuesto en el sobrenadante se determina mediante el sistema LC/MS/MS. El valor de vida media ($T_{1/2}$) se obtiene mediante el registro del logaritmo natural de la relación del área del pico de los compuestos/estándar interno contra el tiempo. La pendiente de la recta de mejor ajuste a través de los puntos produce la tasa de metabolismo (k). Esto se convierte a un valor de vida media utilizando siguientes ecuaciones: $\text{Vida media} = \ln 2 / k$.

Evaluación de la farmacocinética de los compuestos después de la administración intravenosa o por vía oral en ratas.

Las ratas macho Sprague-Dawley se aclimataron durante al menos 24 horas, antes del inicio del experimento. Durante el periodo de aclimatación, todos los animales recibieron alimento y agua *ad libitum*. Sin embargo, el alimento pero no el agua se retiró de las jaulas de los animales al menos 12 horas antes del inicio del experimento. Durante las primeras 3 horas de experimentación, los animales recibieron solamente agua *ad libitum*. Al menos tres animales, cada uno se evalúa por dosificación intravenosa u oral. Para la formulación intravenosa, los compuestos se disuelven (0.25 a 1 mg/mL) en una mezcla de 3% de dimetil sulfóxido, 40% de PEG 400 y el resto del porcentaje de 40% de Captisol en agua (peso/v). Para la formulación oral, los compuestos de esta invención se disuelven (2 mg/mL) en una mezcla de 5% de 10% Tween 80 en agua (v/v) y 95% de 0.5 % metil celulosa en agua (peso/v). Los animales se pesaron después de la dosificación. El peso corporal determinado se utiliza para calcular el volumen de dosis por cada animal.

Para Dosificación intravenosa: Volumen de Dosificación (mL/kg) = 1 mg/kg / concentración de la formulación (mg/mL)

En los casos donde las concentraciones de formulación son menos de 0.5 mg/mL, el volumen de dosificación es aproximadamente 2 mL/kg. Las ratas PO por lo general se dosifican a través de la administración por vía oral forzada a 2.5 mL/kg para lograr un nivel de dosis de 5 mg/kg. Para la dosificación IV, se recolectaron muestras de sangre (utilizando a jeringa pre-heparinizada) a través del catéter de la vena yugular a 2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480, y 1440 minutos después de la dosificación. Para la dosificación de PO, se recolectaron muestras de

sangre (utilizando una jeringa pre-heparinizada) a través del catéter de la vena yugular después de la dosificación y a 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480, y 1440 minutos después de la dosificación. Aproximadamente 250 uL de sangre se obtiene en cada punto de tiempo del animal. Volúmenes iguales de 0.9% de solución salina normal se reemplazaron para prevenir la deshidratación. Las muestras de sangre completas se conservaron en hielo hasta la centrifugación. Las muestras de sangre luego se centrifugaron a 14,000 rpm por 10 minutos a 4°C y la capa de plasma superior se transfirió en un vial limpio y se almacenó a -80°C. Las muestras de plasma resultantes luego se analizaron por espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida. Después de la determinación de las muestras de plasma y las soluciones de dosificación, una curva tiempo-concentración en plasma se registró. La exposición en plasma se calcula como el área bajo la curva concentración-tiempo extrapolada a tiempo infinito (AUC_{inf}). La AUC_{inf} se promedia y la biodisponibilidad oral (%F) para cada animal se calcula como:

$AUC_{inf} (IV, media)/AUC_{inf} (PO)$, normalizada a sus respectivos niveles de dosis.

La %F se reporta como la media %F de todos los animales dosificados por vía oral.

Ejemplo 1

Ensayo de imagen del calcio

La proteína VR1 es un canal del cation regulado por el calor que intercambia aproximadamente diez iones de calcio por cada ion de sodio que resulta en la despolarización de la membrana neuronal y niveles de calcio intracelulares elevados. Por lo tanto la actividad funcional de los compuestos en el receptor VR1 puede ser determinada por la medición de los cambios en los niveles intracelulares de calcio en neuronas, tales como el ganglio de la raíz dorsal.

Las neuronas DRG se cultivan en placas de paredes negras de 96 pozos recubiertas de PDL, en la presencia de medio DMEM que contiene 5% de Penstrep, 5% de Glutamax, 200 mg/ml de higromicina, 5 mg/ml de blasticide y 10% de FBS inactivado por el calor. Antes del ensayo, las células se cargaron con 5 µg/ml de Fura2 en solución salina normal a 37° C por 40 minutos. Las células luego se lavaron con solución salina normal para eliminar el colorante después del inicio del experimento.

Las neuronas sembradas en placas se transfirieron a una cámara en la etapa de un microscopio Nikon eclipse TE300 después de que las neuronas se dejan alcanzar una fluorescencia estable por aproximadamente 10 minutos antes del inicio del experimento. El ensayo consiste de dos etapas, una fase de pre-tratamiento seguido por un fase de tratamiento. En primer lugar, una solución del compuesto de prueba se adiciona a partir de un sistema de perfusión multiválvulas para las células por 1 minuto (pre-tratamiento). Inmediatamente después, la capsaicina (250 nM) se adiciona en la presencia del compuesto de prueba (tratamiento) durante un periodo específico entre 20 y 60 segundos.

El Fura2 se excita a 340 y 380 nM para indicar la concentración relativa del ion de calcio. Los cambios en las determinaciones de longitud de onda se realizan durante todo el curso del experimento. La relación de fluorescencia se calcula dividiendo la fluorescencia medida a 340 nM por la de 380 nM. Los datos se recolectan utilizando el software Intelligent Imaging's Slidebook. Todos los compuestos que inhiben la capsaicina indujeron el influjo del calcio mayor del 75% se consideran positivas.

Ejemplo 2

El análisis de alto rendimiento de los antagonistas de VR1 para la determinación de la eficacia *in vitro* utilizando un ensayo de imagen del calcio

Inhibición de la respuesta de capsaicina en la presencia y ausencia del compuesto de prueba fue medida y evaluada, utilizando el método de absorción del ensayo de calcio, descrito anteriormente con respecto a los datos presentados en la Tabla 1. Ninguna reducción en la respuesta se observó en la ausencia del compuesto de prueba.

Ejemplo 3

Electrofisiología de patch clamp de célula completa

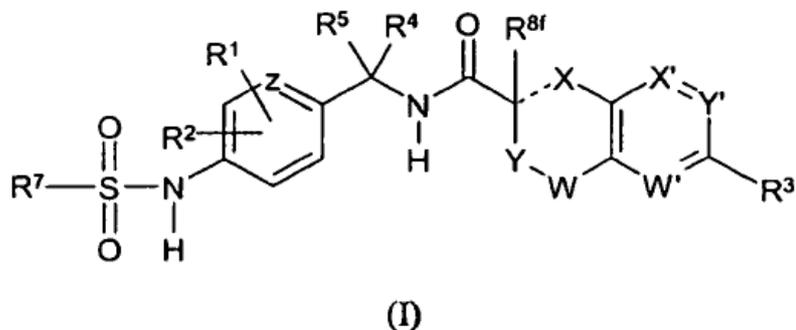
Las neuronas del ganglio de raíz dorsal (DRG) se recuperaron a partir de, ya sea, ratas neonatales o adultas y se siembran sobre cubreobjetos de vidrio cubiertos de poli-D-lisina. Las neuronas sembradas en placas se transfirieron en una cámara para dejar que las soluciones del fármaco se adicionen a las células utilizando un sistema de perfusión basado en la válvula solenoide controlada por ordenador. Las células se visualizaron utilizando ópticas DIC estándar. Las células se parcharon utilizando electrodos de vidrio pulidos finamente. Los experimentos de electrofisiología de clamp-voltaje se llevaron a cabo utilizando un Axon Instruments Multiclamp amplificado controlado por software pCLAMP8.

5 Las células se colocaron en una fijación de voltaje de célula completa y se mantuvieron a un voltaje de -80mv mientras que se monitorea la corriente de la membrana en modo de registro libre de hueco. La capsaicina 500nM se adiciona por 30 segundos como un control. Los compuestos de prueba a diferentes concentraciones se adicionaron a las células por 1 minuto antes de una aplicación de la capsaicina de 30 segundos. Las diferencias entre los experimentos control y los experimentos de la capsaicina positivos al fármaco se utilizan para determinar la eficacia de cada compuesto de prueba. Todos los compuestos que inhiben la capsaicina indujeron la corriente mayor del 50%, se consideran positivos.

10 Los nombres químicos del compuestos dados en esta aplicación se generaron utilizando la herramienta llamada Lexichem del Software Open Eye, Symyx Renaissance Software's Reaction Planner o MDL's ISIS Draw Autonom herramienta del Software y no verificado. Preferiblemente, en el evento de inconsistencia, lo rige la estructura representada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de una fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y las variantes isotópicas de este, los estereoisómeros y los tautómeros de este;

en donde:

W representa O, CR^{8a}R^{8b}, o NR^{8c};

X representa N, O, CR^{8a}, CR^{8a}R^{8b}, o NR^{8c};

Y representa CR^{8d}R^{8c};

10 W', X', Y' y Z cada uno independientemente representa CR⁸ o N; a condición que W', X' y Y' no sean todos N al mismo tiempo;

R¹ y R² cada uno independientemente representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquiltio, alquisulfinilo o alquilsulfonilo;

15 R³ representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, acilo, amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa un hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R⁷ representa alquilo (C₁-C₆);

20 cada R⁸ independientemente representa un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, acilo, amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquiltio, alquisulfinilo o alquilsulfonilo;

25 cada R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} independientemente representa hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo sustituido o no sustituido; a condición que cuando el enlace punteado es un enlace doble R^{8f} esté ausente;

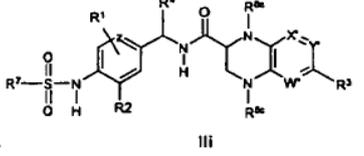
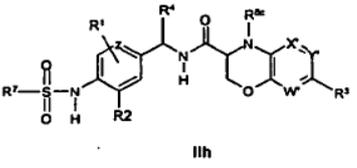
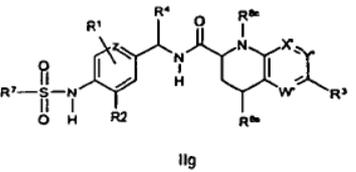
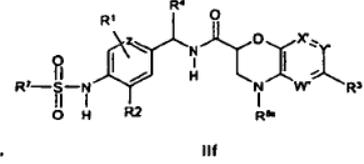
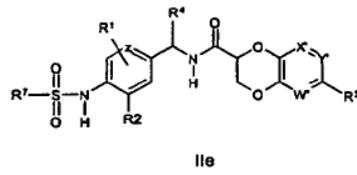
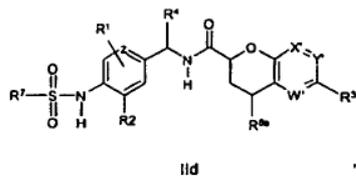
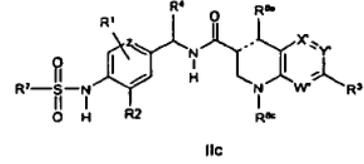
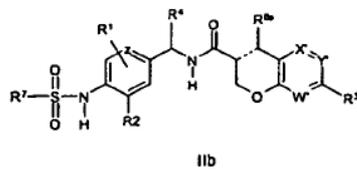
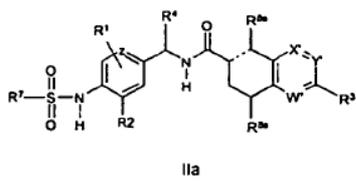
R^{8c} representa un hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; y el enlace punteado representa un enlace sencillo o uno doble;

a condición que

i) cuando W y X ambos sean O, y Y' sea CR⁸; a continuación al menos uno de R³ y R⁸ sea diferente de H; y

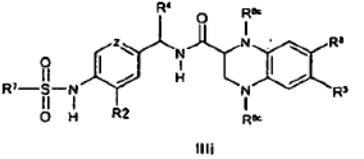
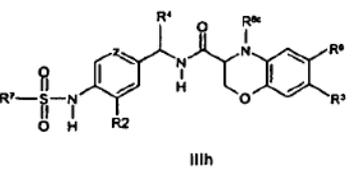
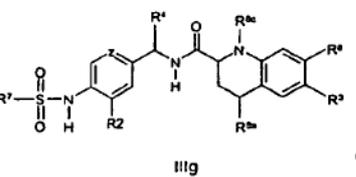
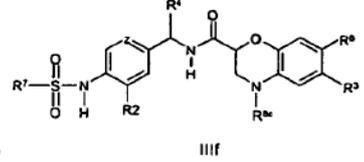
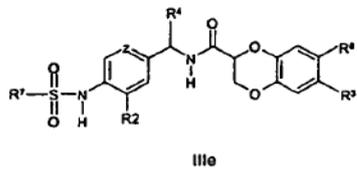
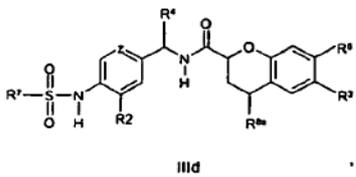
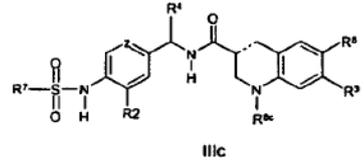
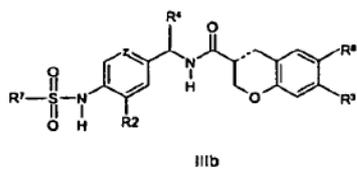
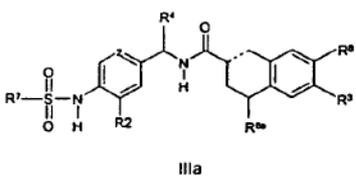
30 ii) cuando W y X ambos sean CH₂, W' sea N, y Y' sea CR⁸; a continuación al menos uno de R³ y R⁸ sea diferente de H.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con las fórmulas IIa, IIb, IIc, IIe, IIe, IIe, IIg, IIh o IIi:



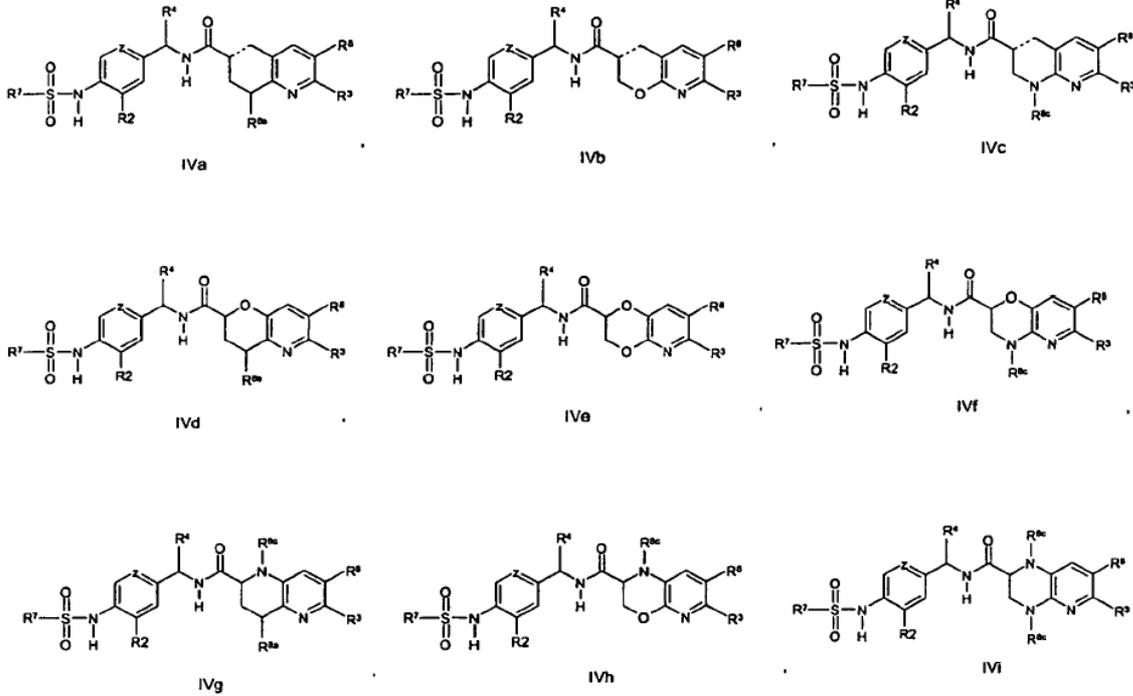
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas de este, estereoisómeros y tautómeros de este, en donde W', X', Y', Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R^{8a} y R^{8c} son como en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de acuerdo con las fórmulas IIIa, IIIb, IIIc, IIIe, IIIe, IIIe, IIIg, IIIh o IIIi:



o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas de este, los estereoisómeros y los tautómeros de este, en donde Z, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, y R^{8c} son como en la reivindicación 1.

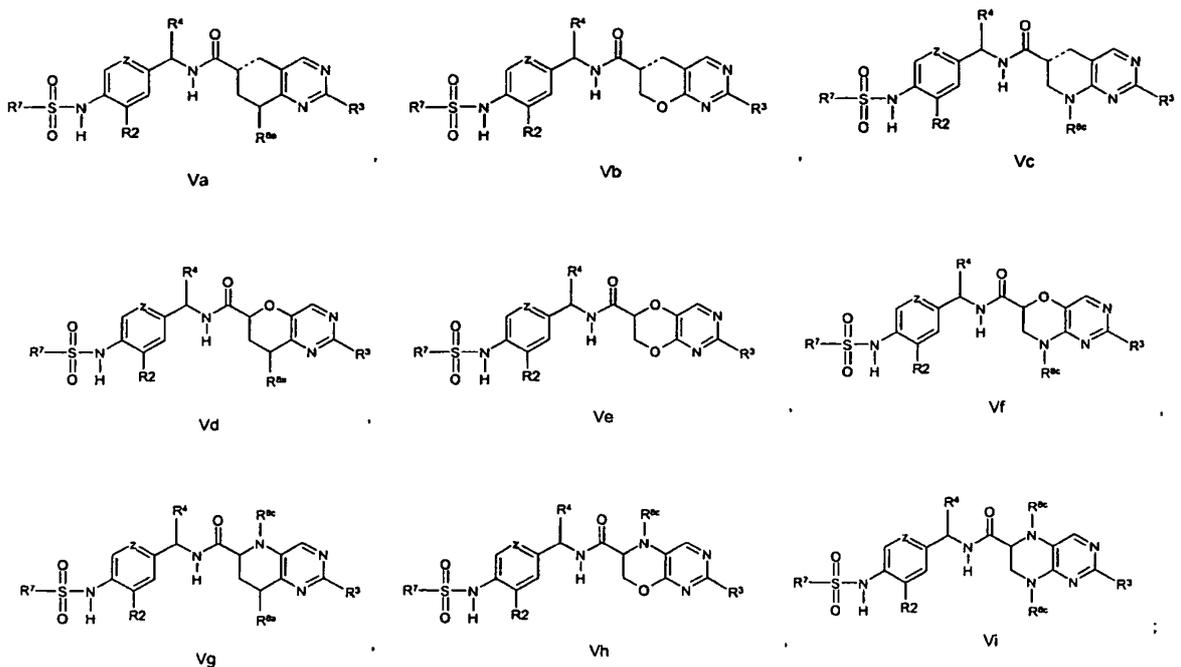
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está de acuerdo con las fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh o IVi :



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, y variantes isotópicas de este, estereoisómeros y tautómeros de este, en donde Z, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, y R^{8c} son como en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto está de acuerdo con las fórmulas Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg, Vh o Vi :

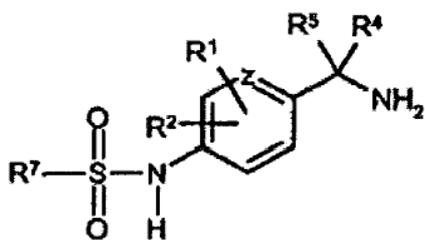


10

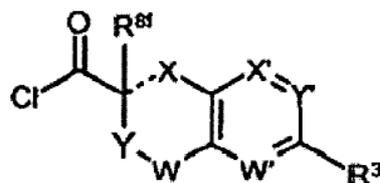
o una sal farmacéuticamente aceptable, y las variantes isotópicas de este, los estereoisómeros y tautómeros de este, en donde Z, R², R³, R⁴, R⁷, y R^{8c} son como en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Z representa N, CH, CF o CCl.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R² representa un halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o hidroxialquilo (C₁-C₆).
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R² representa F o metilo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R³ o R⁸ independientemente representa un H, F, Br, Cl, CF₃, Me, i-Pr, t-Bu, 1-metil-1-trifluorometiletilo, 1-metil-1-hidroxietilo, OMe, OEt, COMe, NMe₂, o NEt₂.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R³ o R⁸ es independientemente -C(OMe)(Me)CF₃, -C(OH)(Me)CF₃, -C(Me)₂OH o -C(Me)(OH)-ciclopropilo.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R⁴ es un hidrógeno o metilo.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R⁷ es Me, Et, Pr, i-Pr, o t-butilo.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^{8c} es H o Me.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de
- Ácido 6-ter-Butil-croman-2- carboxílico 3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida;
- Ácido 2H-Cromeno-3- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido -2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)- etil]-amida;
- Ácido 6-cloro- 2H-cromeno-3- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 6-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5- metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 6-cloro-croman-3- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metilfenil)-etil]-amida;
- Ácido 4-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino- 5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino- 5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino- 5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido (R)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)- etil]- amida;
- Ácido (S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]- amida;
- 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-ácido carboxílico [1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido (S)-5,6,7,8-Tetrahidro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;

- Ácido (R)-5,6,7,8-Tetrahydro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 5 Ácido (R)-2-(1-metoxi-1-metil-etil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido (S)-2-(1-metoxi-1-metil-etil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 10 Ácido (R)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido (R)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 15 Ácido (R)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido (S)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido (S)-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-6- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- Ácido 6-Trifluorometil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-2- carboxílico [(R)-1-(2-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-fenil)-etil]-amida;
- 20 Ácido (R)-6-Trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(3-fluoro-4-metanosulfonilaminofenil)-etil]-amida; y
- Ácido (R)-6-Trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2- carboxílico [(R)-1-(3-cloro-4-metanosulfonilaminofenil)-etil]-amida;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y las variantes isotópicas de este, los estereoisómeros y los tautómeros de este.
15. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para utilizar como un medicamento.
- 30 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15 para utilizar en un método para tratar una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de una afección de dolor, una enfermedad autoinmune, una enfermedad o condición inflamatoria, y una enfermedad o condición neurológica o neurodegenerativa.
- 35 18. Un método para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende el contacto de una amina de la fórmula A y un cloruro de ácido de la fórmula B bajo unas condiciones suficientes para formar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.



A



B

- 5 **19.** Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15, para utilizar en un método para tratar una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de los síntomas de la exposición a la capsaicina, síntomas de vagos o irritación debida a la exposición al calor, síntomas de vagos o irritación debida a la exposición a la luz, síntomas de vagos, broncoconstricción o irritación debido a la exposición al gas lacrimógeno, y síntomas de vagos o irritación debida a la exposición al ácido.