

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 927**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/04 (2006.01)
C07D 217/04 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05775926 .8**
96 Fecha de presentación: **10.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1776119**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **Derivados de tetrahidronaftaleno como moduladores del receptor de glucocorticoides**

30 Prioridad:
12.08.2004 GB 0418045

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**EDWARDS, Christine;
FENTON, Garry;
MACDONALD, Simon John Fawcett y
WEINGARTEN, Gordon Gad**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 927 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidronaftaleno como moduladores del receptor de glucocorticoides.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores no esteroídicos de receptor de glucocorticoide, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, al uso de los compuestos para la fabricación de medicamentos en particular para tratar afecciones inflamatorias y/o alérgicas, a procedimientos para preparar los compuestos, y a intermedios químicos en los procedimientos para fabricar los compuestos.

10 Los receptores nucleares son una clase de proteínas estructuralmente relacionadas que están implicadas en la regulación de la expresión génica. Los receptores de hormona esteroide son un subconjunto de esta familia cuyos ligandos naturales comprenden típicamente esteroides endógenos tales como estradiol (receptor de estrógeno), progesterona (receptor de progesterona) y cortisol (receptor de glucocorticoide). Los ligandos artificiales diseñados para estos receptores desempeñan un importante papel en la salud humana, en particular el empleo de agonistas glucocorticoides para tratar una amplia variedad de afecciones inflamatorias.

15 Los glucocorticoides ejercen su acción en el receptor de glucocorticoide (GR, por sus siglas en inglés) a través de al menos dos mecanismos intracelulares, la transactivación y la transrepresión (véase: Schacke, H, Docke, W-D. y Asadullah, K (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**: 23-43; Ray, A., Siegel, M.D., Prefontaine, K.E. y Ray, P. (1995) *Chest* **107**: 139S; y König, H., Ponta, H., Rahmsdorf, H.J. y Herrlich, P. (1992) *EMBO J* **11**: 2241-2246). La transactivación implica la fijación directa del receptor de glucocorticoide a distintos elementos de respuesta (GREs) a ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de promotores génicos, que a menudo, pero no siempre, incrementan la transcripción del producto génico aguas abajo. Recientemente se ha demostrado que el GR puede regular también la expresión génica a través de una ruta adicional (transrepresión) en la cual el GR no se fija directamente a ADN. Este mecanismo implica la interacción del GR con otros factores de transcripción, en particular NFκB y AP1, que conduce a la inhibición de su actividad pro-transcripcional (Schacke, H, Docke, W-D. y Asadullah, K (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**: 23-43; y Ray, A., Siegel, M.D., Prefontaine, K.E. y Ray, P. (1995) *Chest* **107**: 139S). Muchos de los genes implicados en la respuesta inflamatoria son activados transcripcionalmente a través de las rutas NFκB y AP1 y por tanto la inhibición de esta ruta por parte de los glucocorticoides puede explicar su efecto antiinflamatorio (véase: Barnes, P.J. y Adcock, I. (1993) *Trend Pharmacol Sci* **14**: 436-441; y Cato, A.C. y Wade, E. (1996) *Bioessays* **18**: 371-378).

20 A pesar de la eficacia de los glucocorticoides en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones, diversos efectos secundarios están asociados a incrementos patológicos de cortisol endógeno o bien al empleo de glucocorticoides exógenos, y en particular cuando son administrados sistémicamente. Dichos efectos incluyen la disminución de la densidad mineral ósea (Wong, C.A., Walsh, L.J., Smith, C.J. et al. (2000) *Lancet* **355**: 1399-1403), retardo del crecimiento (Allen, D.B. (2000) *Allergy* **55**: suppl 62, 15-18), aparición de contusiones cutáneas (Pauwels, R.A., Lofdahl, C.G., Latinen, L.A. et al. (1999) *N Engl J Med* **340**: 1948-1953), desarrollo de cataratas (Cumming, R.G., Mitchell, P. y Leeder, S.R. (1997) *N Engl J Med* **337**: 8-14) y desregulación del metabolismo lipídico y de la glucosa (Faul, J.L., Tormey, W., Tormey, V. y Burke, C. (1998) *BMJ* **317**: 1491; Andrews, R.C. y Walker, B. R. (1999) *Clin Sci* **96**: 513-523). Los efectos secundarios son a menudo lo suficientemente graves como para limitar la dosis de glucocorticoide que se puede utilizar para el tratamiento de la patología subyacente, lo que conduce a una eficacia disminuida del tratamiento.

25 Se ha sugerido que la excesiva activación de la ruta de transactivación-GRE puede intervenir en algunos de estos efectos secundarios (véase Schacke, H, Docke, W-D. y Asadullah, K (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**: 23-43). Por tanto, el desarrollo de glucocorticoides que modulen selectivamente la ruta de transrepresión con respecto a la ruta de transactivación puede conseguir un mayor índice terapéutico de efecto antiinflamatorio frente a efectos secundarios, que permita un tratamiento más eficaz y seguro del paciente. Esta nueva clase de glucocorticoides podría ser empleada para tratar más eficazmente y de manera más segura todo el espectro de enfermedades tratadas en la actualidad con los glucocorticoides hoy existentes.

30 Los glucocorticoides actualmente conocidos han demostrado ser útiles en el tratamiento de inflamación, rechazo de tejidos, la autoinmunidad, diversos tumores malignos, tales como leucemias y linfomas, síndrome de Cushing, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de líneas celulares mieloides, proliferación/apoptosis inmunitaria, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citocinas Th1/Th2, enfermedad renal crónica, accidente cerebrovascular y lesión de la médula espinal, hipercalcemia, hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia y síndrome de Little.

35 Los glucocorticoides son especialmente útiles en estados morbosos que impliquen inflamación sistémica tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis estacional, rinitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmunitaria, trasplante de órganos, hepatitis y cirrosis. También se han

utilizado glucocorticoides como inmunoestimulantes y represores, y también como agentes cicatrizantes y reparadores tisulares.

5 Los glucocorticoides también han encontrado empleo en el tratamiento de enfermedades tales como alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus eritematoso discoide, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, herpes gestacional, fascitis eosinofílica, policondritis recidivante, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, liquen plano, dermatitis exfoliativa, eritema nudoso, acné, hirsutismo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, y linfoma de células T cutáneas.

Los documentos WO00/32584, WO02/10143, WO03/082827, WO/03082280, DE10261874, WO05/003098 y WO05/030213 divulgan algunos moduladores no-esteroídicos de receptor de glucocorticoide.

15 El documento WO04/063163 describe derivados de 1-propanol y 1-propilamina y su empleo como ligandos de glucocorticoide.

El documento EP0439265A1 describe compuestos 3-oxi-4-acil- ó carbamil-bicíclicos aromáticos y heterocíclicos como inhibidores de ciclooxigenasa y lipoxigenasa y útiles como agentes antialérgicos y antiinflamatorios.

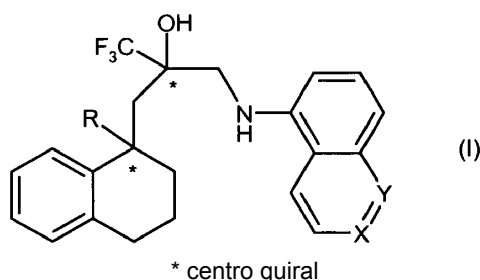
20 El documento WO00/34243 describe N-(2-fenil-4-piperinilbutil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalencarboxamidas y su empleo como antagonistas de receptor de neurocinina 1 (NK1) y/o de neurocinina 2 (NK2) .

El documento WO04/071389 describe compuestos no esteroídicos y su fabricación, y la preparación de composiciones que contienen dichos compuestos para tratamiento, en particular para el tratamiento de la inflamación.

La base de datos Beilstein, Beilstein Institute for Organic Chemistry, Frankfurt-Main, DE; XP002358363, BRN: 1961178 describe el ácido 2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético.

30 La base de datos CA [Online], Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Sole, Daniel et al.; "Intramolecular Pd-Mediated Processes of Amino-Tethered Aryl Halides and Ketones: Insight into the Ketone α -Arylation and Carbonil-Addition Dichotomy. A new class of Four-Membered Azapalladacycles" XP002358364, obtenido de la base de datos STN con el número de entrada 2003: 45399; y el Journal of the American Chemical Society; 125(6), 1587-1594 describen yodoarilcetonas.

La presente invención provee compuestos de fórmula (I):



en donde

R representa un grupo metilo o un grupo etilo

X representa N, C-H ó C-CH₃

45 cuando X representa C-H ó C-CH₃, Y representa N

cuando X representa N, Y representa C-H

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (en los sucesivo "los compuestos de la invención").

50 En una realización de la invención R representa metilo. En una segunda realización de la invención R representa etilo.

En otra realización de la invención X representa C-H e Y representa N. En una realización adicional de la invención X representa C-CH₃ e Y representa N.

55 En otra realización de la invención X representa N e Y representa C-H.

Los compuestos de fórmula (I) contienen cada uno dos centros quirales y existen cuatro estereoisómeros posibles de cada compuesto de fórmula (I). Además, al menos uno de los estereoisómeros posibles de cada compuesto de

fórmula (I) modula el receptor de glucocorticoide.

Los términos D1 y D2 se utilizan en la presente memoria para referirse a los diastereómeros de un compuesto de fórmula (I), basándose en el orden de elución de los mismos cuando se utiliza la metodología cromatográfica (LCMS) descrita en la presente memoria. D1 se refiere al diastereómero que eluye en primer lugar, y D2 se refiere al diastereómero que eluye en segundo lugar.

Los términos D1E1, D1E2, D2E1 y D2E2 se utilizan en la presente memoria para referirse a los isómeros de un compuesto de fórmula (I). D1E1 se refiere al enantiómero que eluye en primer lugar, y D1E2 se refiere al enantiómero que eluye en segundo lugar, durante la separación quiral del diastereómero D1 de acuerdo con la metodología descrita en la presente memoria. D2E1 se refiere al enantiómero que eluye en primer lugar, y D2E2 se refiere al enantiómero que eluye en segundo lugar, durante la separación quiral del diastereómero D2 de acuerdo con la metodología descrita en la presente memoria.

Los especialistas en la técnica apreciarán que en la cromatografía, aunque el tiempo de retención absoluto pueda ser variable, el orden de elución sigue siendo el mismo cuando se utilizan las mismas columna y condiciones. Sin embargo, el empleo de una columna cromatográfica y condiciones diferentes puede alterar el orden de elución.

Puede preferirse una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica, por ejemplo una mezcla de los cuatro isómeros, o bien una mezcla racémica de dos isómeros, por ejemplo el diastereómero D1. Así, en una realización de la invención el compuesto de fórmula (I) es el diastereómero D1.

Como alternativa, se puede preferir un único isómero, por ejemplo el isómero D1E1 o bien el isómero D1 E2. Por tanto, en una realización de la invención el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero D1E1. En otra realización de la invención el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero D1E2.

Cuando el grupo R representa etilo, X representa C-CH₃ e Y representa N, preferiblemente el compuesto es el diastereómero D1. El diastereómero D1 está caracterizado por tener un tiempo de retención de aproximadamente 3,07 minutos cuando se eluye utilizando la metodología cromatográfica (LCMS) descrita en la presente memoria. Con fines comparativos, el diastereómero D2 tiene un tiempo de retención de aproximadamente 3,11 minutos en las mismas condiciones. Se prefiere especialmente el isómero D1E1, que está caracterizado por tener un tiempo de retención de aproximadamente 4,77 minutos cuando se eluye en una columna de HPLC analítica quiral Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm utilizando una fase móvil de 15% de etanol en heptano a 1 mL/minuto. El isómero D1E1 es el enantiómero que eluye en primer lugar de la mezcla racémica de isómeros D1E1 y D1E2.

Los compuestos de la invención que presentan un interés particular incluyen:

1,1,1-Trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol D1;
 1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1;
 1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilamino)metil]-2-propanol D1;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metil-5-quinolinil)amino]metil]-2-propanol D1;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol D1; y
 sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención que presentan un interés más particular incluyen:

1,1,1-Trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol D1E1;
 1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1E1;
 1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1E2;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilamino)metil]-2-propanol D1E2;
 3-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metil-5-quinolinil)amino]metil]-2-propanol D1E1; y
 sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención que presentan un interés muy particular incluyen:

1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1E1;
 1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil) metil]-2-propanol D1 E2; y
 sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden proporcionar agonismo del receptor de glucocorticoide.

Se ha hallado que al menos uno de los estereoisómeros posibles de cada compuesto de fórmula (I) se une al receptor de glucocorticoide. Además, parece que al menos uno de los estereoisómeros posibles de cada compuesto de fórmula (I) tiene actividad agonista para receptor de glucocorticoide. Además, parece que al menos uno de los estereoisómeros posibles de cada compuesto de fórmula (I) posee selectividad ventajosa con respecto a mantener la actividad de transrepresión mientras reduce la actividad de transactivación. Se cree que estas observaciones son indicativas de que los compuestos de la invención pueden proporcionar propiedades antiinflamatorias con escasos o

menos graves efectos secundarios relacionados.

5 Los especialistas en la técnica apreciarán que al menos un isómero (por ejemplo un enantiómero de un diastereómero) tiene la actividad descrita. Los otros isómeros pueden tener actividad similar, menor actividad, ninguna actividad, o bien pueden tener alguna actividad antagonista en un ensayo funcional.

10 Con la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se quiere significar un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto de fórmula (I) libre, por ejemplo por ser convertible en el mismo dentro del organismo, e incluye cualesquiera ésteres, carbonatos y carbamatos farmacéuticamente aceptables, solvatos de compuestos de fórmula (I) y solvatos de cualesquiera ésteres carbonatos y carbamatos o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) que, tras ser administrados al paciente, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) compuestos de fórmula (I) o metabolitos activos o restos de los mismos.

15 Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados fisiológicamente funcionales que son adecuados para el uso en medicina son aquellos en los cuales el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

20 Se espera que los compuestos de la invención tengan efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, en particular por administración tópica, que se demuestre, por ejemplo, por su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoide y para desencadenar una respuesta a través de ese receptor. Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

25 Los ejemplos de estados morbosos en los cuales se espera que tengan utilidad los compuestos de la invención incluyen enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (que incluye reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), rinitis (que incluye fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis; afecciones inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide.

35 Los expertos en la técnica apreciarán que en la presente memoria la referencia al tratamiento se extiende a la profilaxis y al tratamiento de afecciones establecidas.

Tal como se ha mencionado más arriba, se espera que compuestos de la invención sean útiles en medicina humana o veterinaria, en particular como agentes antiinflamatorios y antialérgicos.

40 Así, se provee como un aspecto adicional de la invención un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia o rinitis.

45 Es un aspecto adicional de la invención un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de pacientes con enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia o rinitis.

De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

55 Se provee un método para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufra una afección inflamatoria y/o alérgica, el cual método comprende administrar a dicho paciente humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

60 Se provee un método para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufra enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad, el cual método comprende administrar a dicho paciente humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

65 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración de cualquier manera conveniente, y por tanto la invención incluye también dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en mezcla junto con, si se desea, uno o más diluyentes o vehículos

fisiológicamente aceptables.

Además, se provee un procedimiento para preparar tales composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

5 Los compuestos de la invención se pueden formular, por ejemplo, para la administración por vía oral, bucal, sublingual, parenteral, local rectal u otra administración local.

10 La expresión "administración local", tal como se emplea en la presente memoria, incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparaciones para administración local incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para suministro a través de parches transdérmicos, polvos, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o bien gotas (por ejemplo gotas oculares o nasales), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y comprimidos o pastillas masticables o para chupar (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o bien liposomas o preparaciones por microencapsulación.

15 Las formulaciones para administración tópica en la nariz, por ejemplo para el tratamiento de rinitis, incluyen formulaciones en aerosol presurizadas y formulaciones acuosas administradas a través de la nariz por medio de bomba presurizada. Presentan un interés particular formulaciones no presurizadas y que están adaptadas para ser administradas por vía tópica a la cavidad nasal. Las formulaciones adecuadas contienen con tal fin agua como diluyente o vehículo. A las formulaciones para administración pulmonar o nasal se las puede dotar de excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad, y similares. Las formulaciones acuosas también se pueden administrar en la nariz por nebulización.

20 Los compuestos de la invención pueden ser formulados como una formulación líquida para suministro desde un dispensador de fluido, por ejemplo un dispensador de fluido que tenga una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida cuando se aplica una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Tales distribuidores de fluido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, siendo distribuibles las dosis tras actuaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensadores pueden estar configurados para inserción en los orificios nasales del usuario con el fin de dispersar por pulverización la formulación fluida en el interior de la cavidad nasal. En el documento WO05/044354 se describe y se ilustra un dispensador de fluido del tipo antes mencionado. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con los dedos que es movable hacia el interior con respecto a la carcasa, para elevar por palanca el recipiente hacia arriba dentro de la carcasa con el fin de hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación hacia el exterior, a través de un vástago de la bomba y a través de la boquilla nasal de la carcasa. En una realización el distribuidor de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.

40 Las pomadas, cremas y geles se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa y la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. Así, por ejemplo, tales bases pueden incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que se pueden utilizar dependiendo de la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no-iónicos.

45 Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensionantes o agentes espesantes.

50 Los polvos para aplicación externa se pueden formar con ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes suspensionantes o conservantes.

55 Las composiciones para pulverización se pueden formular, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador para dosis medidas, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser tanto una suspensión como una solución, y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o sus mezclas, en particular hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de ambos. La composición en aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico o lecitina y codisolventes, por ejemplo etanol.

En una realización se provee una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno en calidad de propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o codisolvente.

- 5 En otra realización se provee una formulación farmacéutica en la cual el propelente se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y sus mezclas.

Ventajosamente, las formulaciones de la invención pueden estar tamponadas mediante la adición de agentes tamponadores adecuados.

- 10 Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina, se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg y 10 mg del compuesto de fórmula (I). Como alternativa, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

- 15 La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones para administración local de acuerdo con la invención depende del tipo exacto de formulación que haya que preparar, pero generalmente estará en el intervalo de 0.001 a 10% en peso. No obstante, generalmente para la mayoría de los tipos de preparaciones ventajosamente la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,005 a 1% y preferiblemente de 0,01 a 0.5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,1 a 5%.

- 20 Las formulaciones en aerosol están configuradas preferiblemente de manera tal que cada dosis medida o "bocanada" de aerosol contiene de 20 µg a 10 mg, preferiblemente de 20 µg a 2000 µg, más preferiblemente aproximadamente 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede realizarse una vez al día o bien varias veces, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, al día, administrando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total en el caso de un aerosol puede estar dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferiblemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida suministrada por cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador serán generalmente el doble de las suministradas con formulaciones en aerosol.

- 25 En el caso de formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco particular (por ejemplo, micronizado) debe ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco hacia el interior de los pulmones tras la administración de la formulación en aerosol y, por tanto, será menos de 100 micrómetros, deseablemente menos de 20 micrómetros, y en particular en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, por ejemplo de 1 a 5 micrómetros, más preferiblemente de 2 a 3 micrómetros.

- 30 Las formulaciones de la invención se pueden preparar mediante dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de la invención en el propelente elegido en un recipiente apropiado, por ejemplo, con ayuda de sonicación o una mezcladora de elevada cizalladura. El proceso se lleva a cabo deseablemente en condiciones de humedad controlada.

- 35 La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención pueden determinarse mediante técnicas bien conocidas por los especialistas en la técnica. Así, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes se puede determinar por valoración mediante HPLC, por ejemplo después de un prolongado almacenamiento del producto. Los datos de estabilidad física se pueden obtener mediante otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, comprobación de fugas, evaluación del suministro por parte de la válvula (peso medio de material expulsado por pulsación), por evaluación de la reproducibilidad de dosis (ingrediente activo por pulsación) y análisis de distribución de la pulverización.

- 40 La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión de acuerdo con la invención puede medirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo midiendo la distribución de tamaño de floculación por medio de un instrumento de retrodispersión lumínica o bien midiendo la distribución de tamaño de partícula mediante impactación en cascada o mediante la técnica analítica del "impactador (impinger) gemelo". Tal como se utiliza en la presente memoria, la referencia al ensayo de "impactador gemelo" significa la "Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A" tal como se define en la British Pharmacopoeia 1988, páginas A204-207, apéndice XVII C. Tales técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un método utilizado para calcular la "fracción respirable" se refiere a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogida en la cámara de impactación inferior por cada pulsación, expresada como porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo suministrada por pulsación, utilizando el método del impactador gemelo antes descrito.

- 50 Los cartuchos para inhalador de dosis medida (siglas inglesas MDI) comprenden generalmente un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propelente utilizado, tal como un frasco de plástico o de vidrio revestido de plástico o bien, preferiblemente, un envase metálico, por ejemplo, de aluminio o una de sus aleaciones, que opcionalmente puede estar anodizado, revestido con barniz y/o revestido con plástico (véase por ejemplo el documento WO96/32099 en donde parte de las superficies internas, o todas, están revestidas con uno o más polímeros

fluorocarbonados opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), el cual depósito está cerrado con una válvula dosificadora. La tapa puede estar fijada al envase metálico por medio de soldadura ultrasónica, ajuste roscado, o compresión. Los MDIs enseñados en la presente memoria pueden ser fabricados por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, véase Byron, más arriba, y el documento WO/96/32099).
 5 Preferiblemente, el cartucho está equipado con un conjunto de tapa, en donde en la tapa está situado una válvula dosificadora, y dicha tapa está sujeta por compresión.

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación en cada pulsación, e incorporan una junta para evitar la fuga de propelente a través de la válvula. La junta puede estar
 10 constituida de cualquier material elastómero adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, cauchos de clorobutilo, de butadieno-acrilonitrilo negro y blanco, caucho butílico y neopreno. Se encuentran comercialmente disponibles válvulas adecuadas de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (por ejemplo Spraymiser™).

Para la preparación de partidas a gran escala destinadas a la producción comercial de envases rellenos se pueden emplear métodos de fabricación a granel y maquinaria convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos. Así, por ejemplo, en un método de fabricación a granel se
 20 prensa una válvula dosificadora sobre un envase de aluminio para formar un cartucho vacío. Se añade el medicamento en forma de partículas a un recipiente de carga y se carga a presión propelente licuado, a través del recipiente de carga a un recipiente de fabricación, junto con propelente licuado que contiene tensioactivo. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina llenadora, y después se envasa una parte alícuota de la suspensión de fármaco a través de la válvula dosificadora al interior del cartucho.

En un procedimiento alternativo, se añade una parte alícuota de la formulación licuada a un cartucho abierto, en condiciones que son lo suficientemente frías como para asegurar que la formulación no se vaporiza, y después se
 25 sujeta por compresión una válvula dosificadora sobre el cartucho.

Típicamente, en partidas preparadas para uso farmacéutico se comprueba el peso de cada cartucho lleno, se
 30 codifica con un número de lote y se coloca en una bandeja para su almacenamiento antes del análisis de liberación.

Las preparaciones tópicas se pueden administrar mediante una o varias aplicaciones al día sobre la zona afectada; sobre zonas de piel se pueden emplear ventajosamente vendajes oclusivos. Se puede conseguir un suministro
 35 continuo o prolongado por medio de un sistema de depósito adhesivo.

Para la administración por vía interna, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular, por ejemplo, de manera convencional para la administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que típicamente contienen excipientes
 40 convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes, agentes humectantes, agentes suspensionantes, agentes emulsionantes, conservantes, sales tamponadoras, agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes según sea apropiado. No obstante, se prefieren formas unitarias tal como se describe más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en general mediante administración por vía
 45 interna en casos en donde esté indicada la terapia corticosteroidal sistémica.

Pueden resultar ventajosas formulaciones de liberación lenta o con revestimiento entérico, en particular para el
 50 tratamiento de trastornos inflamatorios intestinales.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) será formulado para la administración por vía oral. En otras
 55 realizaciones, los compuestos de fórmula (I) serán formulados para la administración por inhalación.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con, o incluir, uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo seleccionados entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas de receptor adrenérgico β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivíricos) o antihistamínicos. Así, en un aspecto adicional, la invención provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por
 60 ejemplo seleccionados de un agente antiinflamatorio (por ejemplo otro corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, un agonista de receptor adrenérgico β_2 , un agente antiinfeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antivírico) o un antihistamínico. Una realización de la presente invención abarca combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agonista de receptor adrenérgico β_2 , y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4. Son combinaciones adecuadas las que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

Será evidente para una persona especialista en la técnica que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes
 65 terapéuticos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales

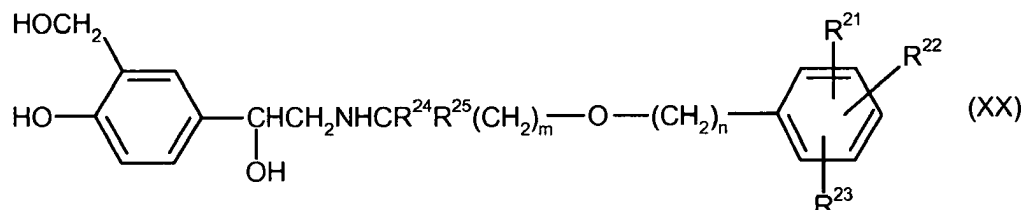
de adición con ácido), o bien profármacos o ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos podrán usarse en forma ópticamente pura.

Las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones que comprenden un compuesto de la invención junto con un agonista de receptor adrenérgico β_2 .

Los ejemplos de agonistas de receptor adrenérgico β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo en forma de racemato o de un enantiómero único, por ejemplo el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sus sales, por ejemplo, la sal de xinafoato de salmeterol, la sal de sulfato o la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. En una realización, los agonistas de receptor adrenérgico β_2 son agonistas de receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada, por ejemplo aquellos que tienen un efecto terapéutico a lo largo de un período de 24 horas, tales como salmeterol o formoterol.

Los ejemplos de agonistas de receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Los agonistas de receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada adecuados incluyen compuestos de fórmula (XX):



o una de sus sales o solvatos, en donde:

m es un número entero de 2 a 8;

n es un número entero de 3 a 11,

con la salvedad de que m + n valga de 5 a 19,

R²¹ es -XSO₂NR²⁶R²⁷ en donde X es -(CH₂)_p- o bien alquilenilo C₂₋₆;

R²⁶ y R²⁷ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(O)NR²⁸R²⁹, fenilo, y fenil(alquilo C₁₋₄),

o bien R²⁶ y R²⁷, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno, y R²⁶ y R²⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, -CO₂R²⁸, -SO₂NR²⁸R²⁹, -CONR²⁸R²⁹,

-NR²⁸C(O)R²⁹, o bien un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros;

R²⁸ y R²⁹ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y fenil(alquilo C₁₋₄); y

p es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4;

R²² y R²³ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, fenilo, y haloalquilo C₁₋₆; y

R²⁴ y R²⁵ están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, con la salvedad de que el número total de átomos de carbono en R²⁴ y R²⁵ no sea más de 4.

Otros ejemplos de agonistas de receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada incluyen:

3-(4-{{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil}bencenosulfonamida;

3-(3-{{[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil}bencenosulfonamida;

4-{{(1R)-2-[[6-{{2-[[2,6-diclorobencil]oxi]etoxi}hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol

4-{{(1R)-2-[[6-{{4-[[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol;

N-[2-hidroxil-5-{{(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil}amino]etil]fenil]formamida, y

N-2{{4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etil}amina.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroídicos (AINE).

Los ejemplos de AINEs adecuados incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mixtos), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocina (por ejemplo, antagonistas de quimiocina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Otros agonistas de

receptor adrenérgico β_2 adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo, en forma del sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina y sus sales. Un inhibidor de iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) es preferible para la administración por vía oral. Los inhibidores de iNOS adecuados incluyen los descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO02/26722.

Tiene un interés particular el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para la inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que sea sólo inhibidor de la PDE4, no un compuesto que inhiba otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, además de inhibir la PDE4.

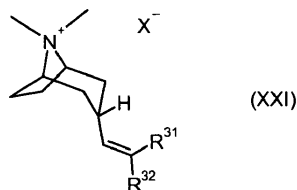
Los compuestos de interés incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. Además, el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que está descrito en la patente de EE.UU. 5,552,438 concedida el 3 de septiembre de 1996.

Otros compuestos de interés incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, resumen P.98; referencia CAS N° 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol divulgado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Supl. 28: Res. P2393); roflumilast (número de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (WO99/47505) de Byk-Gulden; pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamidato que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina que está siendo desarrollada por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o bien T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

Otros compuestos de interés están divulgados en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd).

Son agentes anticolinérgicos adecuados aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M_1 o M_3 , antagonistas dobles de los receptores M_1/M_3 o M_2/M_3 , o bien pan-antagonistas de los receptores $M_1/M_2/M_3$. Los compuestos ilustrativos para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, en forma del hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que está divulgado en el documento WO01/04118. Los compuestos ilustrativos para administración por vía oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o bien CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro comercializado con el nombre de Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre de Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o bien CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre de Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre de Spasmomen), cloruro de tropsio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o bien CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre de Vesicare).

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXI), que están divulgados en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981:



en la cual la orientación preferida de la cadena de alquilo unida al anillo de tropano es endo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan, de manera independiente, del grupo consistente en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquil-alquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo

sustituido con un grupo alquilo que no tiene más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

X⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser, pero sin quedar limitado a éstos, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencensulfonato y toluensulfonato, incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

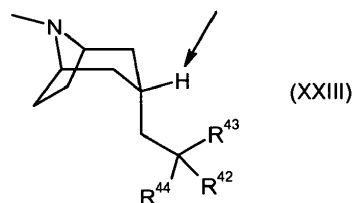
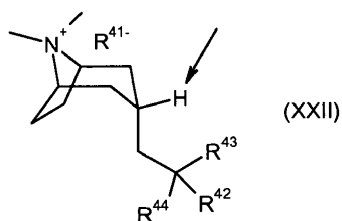
bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

4-metilbencensulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmulas (XXII) ó (XXIII), que están divulgados en la solicitud de patente de EE.UU.60/511009:



en donde:

el átomo de H indicado está en la posición *exo*;

R⁴¹ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R⁴¹ puede ser, pero sin quedar limitado a éstos, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencensulfonato y toluensulfonato;

R⁴² y R⁴³ se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena recta o ramificada (que preferentemente tienen de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁴⁴ se selecciona del grupo consistente en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo, -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R₄₈)CONH(R⁴⁷);

R⁴⁵ se selecciona entre el grupo consistente en alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo;

R⁴⁶ se selecciona entre el grupo consistente en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo;

R⁴⁷ y R⁴⁸ se seleccionan, de manera independiente, del grupo consistente en H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-arilo, y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo, que incluyen, por ejemplo:

yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;

(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;

N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

50 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;

[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o

bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros compuestos incluyen:

yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

5 bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

10 Los antihistamínicos adecuados (también denominados antagonistas del receptor H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y son seguros para uso en seres humanos. Los antagonistas de primera generación incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas, por ejemplo difenilhidramina, pirlamina, clemastina, clorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizole, acrivastina, azelastina, levocetirizina,

15 fexofenadina y cetirizina.

Los ejemplos de antihistamínicos incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina.

20 Así, la invención provee, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4.

Así, la invención provee, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agonista de receptor adrenérgico β_2 .

25 Se provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un anticolinérgico.

Se provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antihistamínico.

30 Se provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de receptor adrenérgico β_2 .

35 Se provee una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

40 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables representan un aspecto adicional de la invención.

45 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse bien de manera secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales serán administrados simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

50 Existen cuatro isómeros posibles de los compuestos de fórmula (I). En la presente memoria se denominan isómeros D1E1, D1E2, D2E1 y D2E2.

Por ejemplo, el isómero D1 E1 del compuesto de fórmula (I) en donde el grupo R representa etilo, X representa C-CH₃ e Y representa N está caracterizado por tener un tiempo de retención en HPLC quiral analítica sobre una columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, utilizando una fase móvil de 15% de etanol en heptano, eluyendo a 1 mL/minuto, de aproximadamente 4,77 minutos. El isómero D1 E2 del compuesto de fórmula (I) en donde el grupo R representa etilo, X representa C-CH₃ e Y representa N tiene un tiempo de retención de aproximadamente 7,83 minutos en las mismas condiciones. Los isómeros D2E1 y D2E2 eluyen aproximadamente a 6,12 minutos y 7,30 minutos, respectivamente, cuando se analizan mediante HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, utilizando una fase móvil de 5% de etanol en heptano, eluyendo a 1 mL/minuto.

60 Los especialistas en la técnica apreciarán que en la cromatografía quiral, aunque el tiempo de retención absoluto pueda ser variable, el orden de elución de los enantiómeros sigue siendo el mismo cuando se utilizan las mismas columna quiral y condiciones.

65 Se pueden preparar isómeros preferidos del compuesto de fórmula (I) mediante separación cromatográfica del isómero a partir de una mezcla de isómeros enantioméricos (por ejemplo una mezcla racémica, tal como un

diastereómero D1).

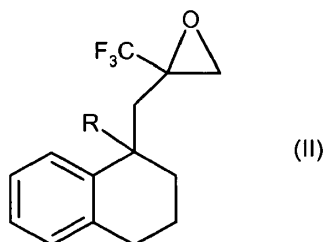
5 Se proveen también métodos para la separación preparativa de isómero D1 E1 de un compuesto de fórmula (I) a partir de una mezcla de isómeros D1 E1 y D1 E2 (por ejemplo una mezcla racémica, tal como diastereómero D1) por cromatografía.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee una mezcla de isómero D1E1 de un compuesto de fórmula (I) con uno o más de otros isómeros, por ejemplo una mezcla racémica de isómeros D1E1 y D1E2 (es decir, diastereómero D1).

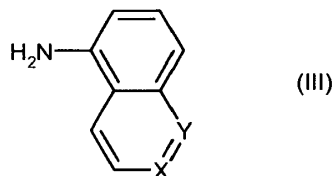
Se puede preparar una mezcla (por ejemplo, mezcla racémica) de isómeros enantioméricos D1 E1 y D1 E2 mediante separación cromatográfica a partir de una mezcla de isómeros D1E1, D1E2, D2E1 y D2E2.

15 La invención provee también una mezcla (por ejemplo una mezcla racémica) de isómeros D1E1, D1 E2, D2E1 y D2E2.

Un primer procedimiento (A) de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula (I) comprende la reacción de un epóxido de fórmula (II):



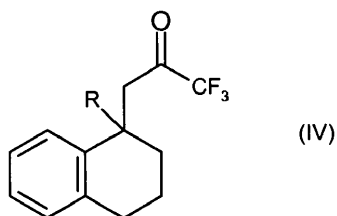
en donde R representa un grupo metilo o un grupo etilo con una quinolinamina o isoquinolinamina de fórmula (III):



en donde X e Y son tales como se han definido antes para compuestos de fórmula (I).

30 Generalmente, la reacción se llevará a cabo en presencia de un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida (DMF) y una base, tal como t-butoxido de potasio, a una temperatura no extrema, por ejemplo, 0-120°C, y más convenientemente a temperatura ambiente.

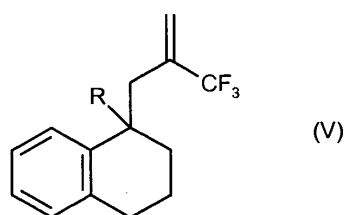
Se pueden preparar compuestos de fórmula (II) por reacción de compuestos de fórmula (IV):



40 en donde R representa un grupo metilo o etilo con iluros de azufre tales como metiluro de dimetilsulfonio o más preferiblemente metiluro de dimetiloxosulfonio. Este último se genera convenientemente *in situ* a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro de sodio en DMSO.

Están disponibles comercialmente compuestos de fórmula (III) de proveedores tales como Aldrich.

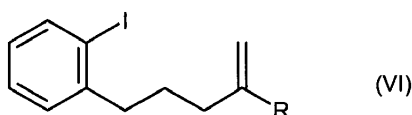
45 Se pueden preparar compuestos de fórmula (IV) por oxidación de compuestos de fórmula (V):



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

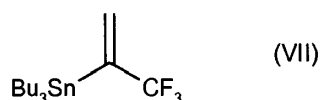
5 La oxidación de compuestos de fórmula (V) para dar las cetonas de fórmula (IV) se puede llevar a cabo mediante métodos detallados en "Oxidations in Organic Chemistry" M. Hudlicky, ACS, 1990, páginas 77-84. Preferiblemente se realiza ozonólisis en un disolvente alcohólico a una temperatura no extrema de -78 a 25°C y se elabora con un agente reductor. Preferiblemente la ozonólisis se lleva a cabo en metanol a -78°C y se elabora con dimetil sulfuro.

10 Se pueden preparar compuestos de fórmula (V) copulando un compuesto de fórmula (VI):



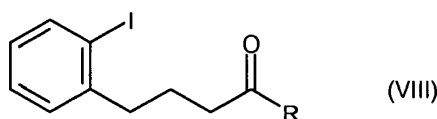
en donde R representa un grupo metilo o etilo

15 con un trialquil[1-trifluorometil]etenil]estannano tal como el compuesto de fórmula (VII):



20 La conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (V) se puede llevar a cabo utilizando un derivado de paladio como catalizador, un derivado de fosfina como ligando, y un trialquil[1-trifluorometil]etenil]estannano en presencia de una sal de cobre(I) en un disolvente inerte a una temperatura no extrema de 25 - 150°C. Las condiciones preferidas son acetato de paladio, trifetilfosfina, tri-n-butil[1-trifluorometil]etenil]estannano (VII), yoduro de cobre(I) en N,N-dimetilformamida a 110°C. También se pueden emplear análogos de compuestos de fórmula (VI) en los cuales el yodo ha sido reemplazado por otro grupo eliminable, por ejemplo bromo o triflato.

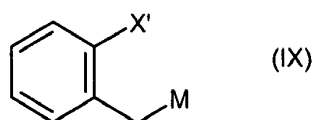
Se pueden preparar compuestos de fórmula (VI) a partir de compuestos de fórmula (VIII):



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

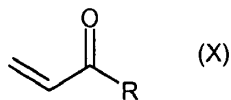
35 Los reactivos olefinantes adecuados incluyen reactivos de Wittig, por ejemplo sales de metiltrifenilfosfonio. También son adecuados reactivos de Peterson, Tebbe, Petasis y Lombardo. Están descritas con mayor detalle reacciones de este tipo en: R.C. Hartley et al., *J Chem Soc, Perkin Trans 1* (2002) 2763-2793 y *Tetrahedron Lett* (1985) **26**: 5579-5580. Preferiblemente, una reacción de Wittig sobre un compuesto (VIII) se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como dietiléter, tetrahidrofurano, etilenglicol, dimetiléter, diglima o dioxano, en presencia de una base fuerte, por ejemplo *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi, LDA, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, NaH ó KO^tBu, a una temperatura en el intervalo de -78°C a +70°C. Preferiblemente, se lleva a cabo una reacción de Wittig utilizando bromuro de metiltrifenilfosfonio en dietiléter como disolvente, con *n*-butil-litio o *t*-butóxido de potasio como base a una temperatura de 0°C, calentando hasta la temperatura ambiente.

También se pueden preparar compuestos de fórmula (VIII) mediante la copulación de un compuesto de fórmula (IX):



45

en donde X' es Br, I o bien OTf donde OTf es trifluorometanosulfonato y M es MgQ ó ZnQ, en donde Q es Cl, Br o I, y un compuesto de fórmula (X):



5 en donde R representa un grupo metilo o etilo.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano y dietiléter a una temperatura en el intervalo de -78°C a +25°C. Si M es un haluro de magnesio, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una sal de cobre(I). En una realización, la reacción se lleva a cabo preferiblemente con un reactivo de bromuro de magnesio en dietiléter a -78°C en presencia de un complejo de CuBr.Me₂S. La reacción es particularmente adecuada para uso con compuestos de fórmula (IX) en la cual X' es átomo de bromo.

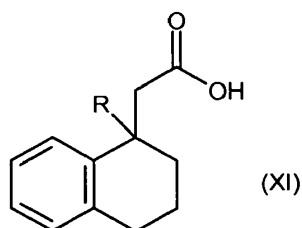
15 Si M es un haluro de zinc, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un complejo de LiCl y CuCN. En una realización, la reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando un compuesto de fórmula (IX) en la cual M es ZnQ donde Q representa Br en presencia de un complejo 2:1 LiCl:CuCN y también un equivalente de TMSCl en THF a -78 °C. La reacción es particularmente adecuada para uso con compuestos de fórmula (IX) en la cual X' es átomo de bromo o un átomo de yodo.

20 Preferiblemente, X' es I y ZnQ es ZnBr.

Los compuestos de fórmula (IX) o bien están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante metodología convencional.

25 Las vinilcetonas (X) donde R representa un grupo metilo o etilo están comercialmente disponibles.

Como alternativa, el intermedio de trifluorometilcetona de fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XI):



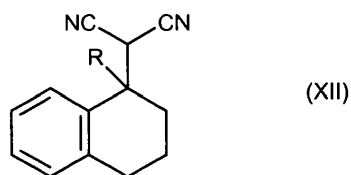
30 en donde R representa un grupo metilo o etilo.

35 En una variante, se puede convertir un compuesto de fórmula (XI) en el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida en un disolvente inerte tal como tolueno o diclorometano a una temperatura no extrema entre 0 y 110°C. Se prefiere cloruro de oxalilo en tolueno con una cantidad catalítica de dimetilformamida a temperatura ambiente. Después se puede tratar el cloruro de ácido bruto con una base orgánica tal como piridina y un reactivo trifluoroacetilante tal como anhídrido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura no extrema de 0 a 40°C para proporcionar el compuesto de fórmula (IV). Las condiciones preferibles son piridina y anhídrido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente.

40 En una segunda variante, se pueden preparar compuestos de fórmula (IV) en un procedimiento de dos pasos por conversión de compuestos de fórmula (XI) en su éster correspondiente seguido de conversión del éster para dar (IV). Existen muchos procedimientos para convertir un ácido en su éster, que incluyen los descritos en "Comprehensive Organic Transformations" R.C. Larock, VCH, 1989, páginas 966 - 972. Preferiblemente se emplea el éster metílico, y se prepara por tratamiento de un compuesto de fórmula (XI) con yoduro de metilo y carbonato potásico anhidro en acetona a temperatura ambiente. En el segundo paso, se convierte el éster en un compuesto de fórmula (IV) por tratamiento con una disolución de trifluorometano en presencia de base fuerte en dimetilformamida seca, a -30 hasta +10°C. Preferiblemente, la base fuerte es bis(trimetilsilil)amidiuro de potasio y la temperatura es -10°C.

Se prefiere la segunda variante, el procedimiento en dos pasos para preparar un compuesto de fórmula (IV) a partir de un compuesto de fórmula (XI).

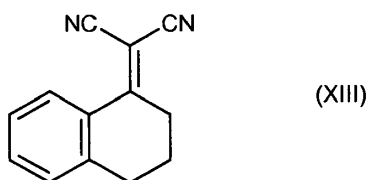
55 Se pueden preparar compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (XII):



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

- 5 Existen muchos procedimientos para la hidrólisis de nitrilos a ácidos carboxílicos, que incluyen los descritos en "Comprehensive Organic Transformations" R.C. Larock, VCH, 1989, página 963. La hidrólisis se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica en disolventes que incluyen alcoholes y agua a una temperatura no extrema de 50 a 200°C. Preferiblemente, la hidrólisis se lleva a cabo utilizando hidróxido de potasio como base en una mezcla de agua/etilenglicol a reflujo. La descarboxilación del producto resultante se puede lograr térmicamente, calentando en presencia o ausencia de un disolvente de alto punto de ebullición a una temperatura no extrema de 100 a 200°C. Se prefiere el calentamiento en dietilglicol a 130°C.

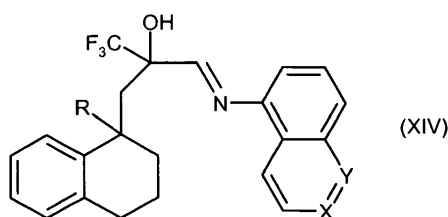
Se pueden preparar compuestos de fórmula (XII) a partir de un compuesto de fórmula (XIII):



- 15 La adición conjugada de nucleófilos al compuesto de fórmula (XIII) se puede conseguir por muchos métodos que incluyen los detallados en "Organometallics in Synthesis" M. Schlosser (compilador), Wiley 1994 páginas 283-376. Preferiblemente, se añade el reactivo de Grignard a yoduro de cobre(I) en un disolvente inerte tal como dietiléter o tetrahidrofurano, y después se añade compuesto (VIII) a una temperatura no extrema de -20 a 65°C. Preferiblemente, el disolvente es tetrahidrofurano y la reacción se lleva a cabo a 0°C hasta que se han combinado todos los reaccionantes, y luego a reflujo.

- 25 El compuesto de fórmula (XIII), 3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenpropanodinitrilo, se puede preparar a partir de α-tetralona comercialmente disponible tal como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Russian Chemical Bulletin (Traducción de Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya) 2003 52(10): 2235-2240).

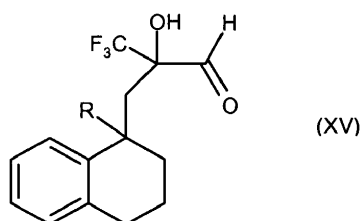
- 30 Un segundo procedimiento (B) de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula (I) comprende la reducción de una base de Schiff de fórmula (XIV):



en donde los grupos R, X e Y son tales como se han definido más arriba para compuestos de fórmula (I)

- 35 La reducción se puede conseguir mediante tratamiento con una diversidad de agentes reductores tales como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo, ácido acético.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (XIV) por reacción de un aldehído de fórmula (XV):

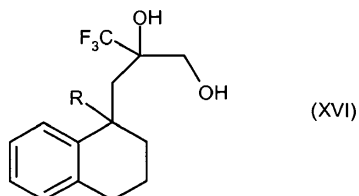


40

en donde R representa un grupo metilo o etilo con una quinolinamina o isoquinolinamina de fórmula (III).

5 Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, y puede ser facilitada llevando a cabo la reacción en un reactor de microondas. De esta reacción se puede aislar la base de Schiff (XIV), pro también se puede reducir *in situ* para proporcionar directamente el compuesto de fórmula (I).

Se pueden obtener compuestos de fórmula (XV) por oxidación de compuestos de fórmula (XVI):



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

15 La oxidación se puede conseguir utilizando, por ejemplo, complejo de piridina y trióxido de azufre en DMSO en presencia de trietilamina.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (XVI) por dihidroxilación de compuestos de fórmula (V), por ejemplo utilizando permanganato potásico, tetraóxido de osmio o reactivos de dihidroxilación asimétrica tales como AD-mix α y β tal como ha descrito Sharpless en J Org Chem, 1992, 2768-2771.

20 Algunos compuestos de fórmula (II), (IV), (V), (VI) y (VII) cuando R representa etilo, (XII), (XIV), (XV) y (XVI) son nuevos y forman un aspecto de la invención.

25 Además, forman un aspecto de esta invención procedimientos para preparar formulaciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I).

También constituyen un aspecto de la invención composiciones que comprenden un compuesto de la invención.

30 Se puede esperar que compuestos de la invención demuestren buenas propiedades antiinflamatorias. También se puede esperar que los mismos tengan un perfil de efectos secundarios atractivo, que se demuestre, por ejemplo, por una selectividad incrementada hacia la transrepresión con respecto a la transactivación, mediadas por receptor de glucocorticoide, y se espera que sean compatibles con un régimen conveniente de tratamiento en pacientes humanos.

35 La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

EXPERIMENTALES DE SINTESIS

40

Abreviaturas

THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
45 DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
HCl	Acido clorhídrico
TLC	Cromatografía en capa fina
50 TMSCF ₃	Trimetil(trifluorometil)silano
NH ₄ Cl	Cloruro amónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
MeCN	Acetonitrilo
CDCl ₃	Deuterocloroformo
55 SPE	Extracción en fase sólida
EtOAc	Acetato de etilo
NH ₄ Cl	Cloruro amónico
RT	Temperatura ambiente

Condiciones experimentales generales**LCMS**

5 Los espectros LCMS se registraron en un sistema de cromatografía líquida Hewlett-Packard 1050 ó 1100 LC y un espectrómetro de masas Waters ZQ con ionización ES^+ y ES^- , se utilizó una columna ABZ+PLUS de 3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno (ID), de 3 μ m, con un caudal de 3 ml/minuto y un volumen de inyección de 5 μ l con el siguiente gradiente:

Disolvente A: Acido fórmico al 0,1% + Acetato amónico 10 mM

Disolvente B: Acetonitrilo al 95% + Acido fórmico al 0,05%

10

Gradiente:	Tiempo	% de A	% de B
	0,00	100	0
	0,70	100	0
	4,20	0	100
	5,30	0	100
	5,50	100	0

La detección mediante UV se llevó a cabo en el intervalo de 215 a 330 nm utilizando Sedere Sedex 55 a 40°C y un caudal de gas nitrógeno a 2,2 bares.

LCUV

15 El análisis LCUV se llevó a cabo utilizando un aparato Hewlett-Packard 1050 con un gradiente de 30 minutos, una columna ABZ+PLUS de 3 μ m de dimensiones 3,3 cm x 4,6 mm ID con un caudal de 1 ml/minuto y volumen de inyección 5 μ l, con el siguiente gradiente:

Disolvente A: Acido fórmico al 0,1% + Acetato amónico 10 mM

20 Disolvente B: acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%

Gradiente:	Tiempo	% de A	% de B
	0,00	100	0
	2,00	100	0
	22,0	0	100
	27,0	0	100
	29,0	100	0
	30,0	100	0

HPLC autopreparativa dirigida por masas

25 Se llevó a cabo HPLC autopreparativa utilizando una bomba de gradiente Waters 600, inyector/colector Waters 2767, sistema de gestión de reactivos Waters Reagent Manager, espectrómetro de masas Micromass ZMD, colector de desecho Gilson Aspec y detector UV post-fracción Gilson 115. La columna utilizada fue típicamente una columna Supelco LCABZ++ con dimensiones de 20 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5 μ m. El caudal fue de 20 ml/minuto y el tiempo de elución fue de 15 minutos, que comprenden un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrio.

30 Disolvente A: Disolvente acuoso = Agua + Acido fórmico al 0,1%

Disolvente B: disolvente orgánico = MeCN: Agua 95:5 + Acido Fórmico al 0,05%

35 Se utilizaron gradientes específicos dependiendo del tiempo de retención en el sistema analítico. Durante los minutos 2,0-2,8, 5-30% de B, 2,5-3,0 minutos, 15-55% de B, 2,8-4,0 minutos, 30-80% de B y 3,8-5,5 minutos, 50-90% de B.

NMR

40 Los espectros 1H NMR se registraron, bien en $CDCl_3$ o bien en $DMSO-d_6$, en un espectrómetro Bruker DPX 400 o bien Bruker Avance DRX, que trabajaban ambos a 400 MHz y 9,4 Teslas, utilizando como estándar interno, o bien tetrametilsilano o bien el disolvente protonado residual. Para $CDCl_3$ y $DMSO-d_6$ éste fue tomado como referencia a 7,25 y 2,50 ppm respectivamente. Los espectros de ^{19}F NMR se registraron en $CDCl_3$ o en $DMSO-d_6$ utilizando la misma instrumentación, y están referenciados a TFA a -76 ppm.

Microondas

45 Las reacciones con microondas se llevaron a cabo utilizando un reactor de microondas monomodo Smith Creator de 300 Vatios.

Parte experimental**Intermedio 1**5-(2-Yodofenil)pentan-2-ona

5 Una suspensión de cloruro de litio seco (6,4 g, 150 mmol) y cianuro cuproso (6,72 g, 75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a 21°C y después se enfrió hasta -73°. Se añadió gota a gota una disolución 0,5 M de bromuro de 2-yodobencilzinc en tetrahidrofurano (150 ml, 75 mmol), en el transcurso de 40 minutos por debajo de -65°C y se dejó que la temperatura subiese hasta -7°C, se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas y después se enfrió nuevamente hasta -68°C. Se añadió clorotrimetilsilano (19 ml, 150 mmol) en el transcurso de 10 minutos y se continuó la agitación durante 15 minutos más. Una disolución de metilvinilcetona (6,25 ml, 75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se añadió a la reacción en el transcurso de 25 minutos. Se agitó la mezcla en un baño de acetona/hielo seco durante 19 horas, llegando a -30°C, y después sin enfriar durante 3 horas. Se añadió cuidadosamente disolución acuosa de cloruro amónico (200 ml) y se extrajo con éter (2 x 200 ml) la mezcla de reacción. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) (se separó por filtración y se desechó un sólido blanco) y salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó. Se disolvió en ciclohexano (200 ml) el aceite resultante, se separó por filtración sólido, y se evaporó el filtrado para proporcionar un aceite (17,6 g). Una porción de 2 g se purificó mediante cromatografía flash sobre un cartucho Biotage de 90 g, eluyendo con una mezcla 8:1 de ciclohexano y tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido (1,112 g).

20 LCMS: tiempo de retención 3,20 minutos, MNH_4^+ 306

El producto bruto restante se purificó sobre un cartucho Biotage de 800 g eluyendo con una mezcla 9:1 de ciclohexano y *t*-butilmetiléter para proporcionar 8,25 g adicionales de producto, rendimiento total 9,36 g, 43%

Intermedio 21-Yodo-2-(4-metilpent-4-en-1-il)benzeno

A una disolución agitada de *t*-butóxido de potasio (7,96 g, 71 mmol) en éter anhidro (100 ml) bajo nitrógeno, se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (25,6 g, 71 mmol). Se agitó a reflujo durante 0,5 horas la mezcla amarilla, se dejó enfriar durante 10 minutos, y después se añadió, en el transcurso de 20 minutos, una disolución de 5-(2-yodofenil)pentan-2-ona (Intermedio 1) (9,3 g, 32,3 mmol) en éter anhidro (70 ml). Se hizo refluir la mezcla de reacción durante 1 hora, se dejó enfriar y después se vertió sobre hielo. Se añadieron éter (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. Se re-extrajo con éter (100 ml) la fase acuosa y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trató con heptano (200 ml), se separó por filtración sólido y se lavó con heptano y se evaporó el filtrado. El aceite obtenido fue purificado sobre un cartucho de sílice de 90 g, eluyendo con heptano, para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido (8,34 g, 90%).

35 LCMS: tiempo de retención 3,97 minutos
 1H -NMR ($CDCl_3$) 1,79 (2H, m), 1,81 (3H, s), 2,16 (2H, t), 2,75 (2H, t), 4,79 (2H, d), 6,93 (1 H, t), 7,25 - 7,35 (3H, m)

Intermedio 3Tributil[1-(trifluorometil)etenil]estannano

Se añadió una disolución 2M de LDA en tetrahidrofurano (7,5 ml, 15 mmol) a tetrahidrofurano (5 ml) a -5°C. A esta disolución se añadió gota a gota tri-*n*-butilestannano (4,36 g, 15 mmol) y se dejó agitando la mezcla durante 20 minutos. En un segundo matraz se suspendió yoduro de cobre(I) (1,43 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se enfrió el matraz hasta -10°C y después se transfirió gota a gota la solución de tri-*n*-butilestannano de litio, por medio de una jeringa, a la suspensión de yoduro de cobre(I). Se agitó la mezcla a -10°C durante 0,5 horas, se enfrió hasta -78°C, y después se trató gota a gota con 2-bromotrifluoropropeno (1,32 g, 7,5 mmol). Se continuó agitando durante 0,5 horas más seguidas de 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a vacío, y se disolvió en éter (100 ml) el residuo, se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar un aceite. La purificación se realizó por destilación. Se recogió la fracción que hervía a 114°C/4,6 mbar para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 75%).

50 1H -NMR: ($CDCl_3$) 6,42 (s, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 1,50 (m, 6H), 1,32 (m, 6H), 1,03 (m, 6H), 0,91 (t, 9H)

Intermedio 41-Metil-1-[2-(trifluorometil)prop-2-en-1-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

A una disolución de 1-yodo-2-(4-metilpent-4-en-1-il)benzeno (Intermedio 2) (8,3 g, 29 mmol), trifenilfosfina (1,57 g, 6 mmol), yoduro cuproso (0,572 g, 3 mmol) y acetato de paladio (0,673 g, 3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (200 ml) se añadió tributil[1-(trifluorometil)etenil]estannano (Intermedio 3) (14,5 g, 37,7 mmol). Se hizo vacío en el matraz y se llenó con nitrógeno cuatro veces, y después se colocó en un baño precalentado a 110°C y se agitó durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla, se decantó la disolución separándola del sólido negro, y se concentró a un bajo volumen. Se añadieron heptano (200 ml) y agua (200 ml), se separó por filtración material insoluble, y se separaron las fases. La fase acuosa fue re-extraída con heptano (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2x200 ml), solución acuosa de cloruro de litio (200 ml), agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía flash sobre un cartucho de sílice Biotage de 800 g eluido con heptano para proporcionar el compuesto del título (5,28 g, 72%). LCMS: tiempo de retención 3,89 minutos.

65

¹H-NMR: (CDCl₃) 1,44 (3H, s), 2,54 y 2,89 (2H, Abq), 2,87 (2H, d), 5,02 (1 H, s), 5,76 (1 H, s), 7,15 - 7,32 (3H, m), 7,41 (1 H, d)
¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -68,5

5 Intermedio 5

3,3,3-Trifluoro-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-1,2-propanodiol

A una disolución de 1-metil-1-[2-(trifluorometil)prop-2-en-1-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Intermedio 4) (2,03 g, 8 mmol) en t-butanol (50 ml) y agua (50 ml) se añadieron AD-mix α (30 g) y AD-mix β (30 g). La suspensión se agitó a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. Se añadieron más AD-mix β (10g), AD-mix β (10g), t-butanol (20 ml) y agua (20 ml), y se continuó agitando durante 22 horas. Se separó por filtración sólido y se lavó con éter (3x50 ml), y se añadió más éter (200 ml) al filtrado, el cual fue después añadido cuidadosamente a solución acuosa de metabisulfito de sodio (300 ml) y se agitó durante 10 minutos, hasta que hubo cesado la efervescencia. Las capas se separaron y la capa acuosa se re-extrajo con éter (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con porciones de aproximadamente 125 ml de agua, ácido clorhídrico 2M, agua, solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para proporcionar un aceite. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash sobre un cartucho Biotage de 90 g eluyendo con 15% de acetato de etilo en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 70%).

LCMS: tiempo de retención 3,20 minutos, MNH₄⁺ 306, M-H- 287

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,6, -81,2 (proporción de diastereómeros 43:57)

Intermedio 6

3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]propanal

A una disolución de 3,3,3-trifluoro-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-1,2-propanodiol (Intermedio 5) (1,6 g, 5,55 mmol) en diclorometano anhidro (36 ml), dimetilsulfóxido anhidro (12 ml) y trietilamina (4,9 ml, 35 mmol) agitada bajo nitrógeno en un baño a 8,5°C, se añadió en porciones complejo de piridina-trióxido de azufre (4,45 g, 28 mmol) en el transcurso de 20 minutos. Se agitó la disolución en el baño de hielo-agua durante 1,5 horas más y después se dejó calentar hasta 21°C y se agitó durante 17 horas. Se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa de cloruro amónico (100 ml) y diclorometano (100 ml) y se separaron las fases. Se re-extrajo con diclorometano (100 ml) la fase acuosa y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (6 x 100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron. El aceite de color amarillo obtenido fue purificado mediante cromatografía flash sobre un cartucho Biotage de 90 g eluyendo con 5% de éter en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (1,24 g, 78%) en forma de un aceite.

LCMS: tiempo de retención 3,49 y 3,52 minutos, MNH₄⁺ 304 (proporción de diastereómeros 44:56)

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -78,03, -78,19 (proporción de diastereómeros 40:60)

Intermedio 7

1,1,1-Trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilimino)metil]-2-propanol

Se trató en microondas a 160°C durante 30 minutos una disolución de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]propanal (Intermedio 6) (200 mg, 0,7 mmol) y 5-quinolinamina (131 mg, 0,9 mmol) en ácido acético glacial (4 ml). Se añadió la disolución a tolueno (25 ml) y se evaporó, y el ácido acético restante se eliminó azeotrópicamente evaporando nuevamente con tolueno (50 ml). El producto bruto fue purificado sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g, eluyendo con ciclohexano:diclorometano 1:1 seguido de un gradiente 10:1 a 3:1 de ciclohexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (177 mg, 60%).

LCMS: tiempo de retención 3,77 y 3,81 minutos, MH⁺ 413 (proporción de diastereómeros 38:62)

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -79,78, -79,99 (proporción de diastereómeros 57:43)

Intermedio 8

1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)imino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol

El Intermedio 8 se preparó a partir de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]propanal (Intermedio 6) y 2-metil-5-quinolinamina empleando un método similar al descrito para el Intermedio 7.

LCMS: tiempo de retención 3,64 y 3,73 minutos, MH⁺ 427 (proporción de diastereómeros 48:52)

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -79,80, -80,02 (proporción de diastereómeros 54:46)

55 Intermedio 9

1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilimino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol

El Intermedio 9 se preparó a partir de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]propanal (Intermedio 6) y 5-isoquinolinamina empleando un método similar al descrito para el Intermedio 7.

LCMS: tiempo de retención 3,69 y 3,74 minutos, MH⁺ 413 (proporción de diastereómeros 40:60)

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -79,7, -79,97 (proporción de diastereómeros 56:44)

Intermedio 10

6-(2-Yodofenil)-3-hexanona

Se agitaron cloruro de litio (6,6 g, 150 mmol) (secado durante una noche a 115°C bajo vacío) y cianuro de cobre(I) (6,72 g, 75 mmol) con tetrahidrofurano (75 ml) bajo nitrógeno durante 10 minutos, y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una disolución de bromuro de 2-yodobencil-zinc (150 ml, 0,5M en THF, 75 mmol) y se calentó la mezcla

hasta -15°C, se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos, y después se enfrió de nuevo hasta -78°C. Se añadió clorotrimetilsilano (19,1 ml, 150 mmol) seguido de una disolución de etilvinilcetona (7,4 ml, 74,3 mmol) en tetrahydrofurano (15 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de verterla en una mezcla de agua (400 ml) y éter (400 ml). Se extrajo con éter (2x400 ml) la fase acuosa y las disoluciones en éter combinadas se lavaron con salmuera (2x200 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (23 g).

¹H-NMR: (CDCl₃) 7,81 (d, 1 H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,88 (m, 1 H), 2,72 (t, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,07 (t, 3H)

10 Intermedio 11

1-(4-Etil-4-penten-1-il)-2-yodobenceno

Se agitó a 0°C bajo nitrógeno una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (21,76 g, 61 mmol) en éter seco (300 ml). Se añadió a esto, gota a gota, una disolución 1,6 M de butil-litio (33,3 ml, 53,3 mmol). Se continuó agitando a 0°C durante 45 minutos, y después se añadió gota a gota una disolución de 6-(2-yodofenil)-3-hexanona (Intermedio 10) (11,5 g, 38 mmol) en éter seco (40 ml). Se continuó agitando a 0°C durante 3 horas, tras de lo cual se añadió solución acuosa de cloruro amónico y se extrajo con éter la mezcla. Se lavaron una vez los extractos combinados con una mezcla de disoluciones de cloruro amónico y cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron a vacío. Se suspendió con ciclohexano el residuo para extraer el producto bruto. La purificación mediante SPE eluyendo con ciclohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (6,8 g, 60%).

LCMS: tiempo de retención 4,19 min, sin iones significativos

¹H-NMR: (CDCl₃) 7,82 (d, 1 H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,88 (m, 1 H), 4,75 (s, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)

25 Intermedio 12

1-Etil-1-[2-(trifluorometil)-2-propen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

Se disolvieron en DMF seca (60 ml) 1-(4-etil-4-penten-1-il)-2-yodobenceno (Intermedio 11) (1,1 g, 3,66 mmol), tributil[1-(trifluorometil)etenil]estannano (Intermedio 3) (1,4 g, 3,64 mmol), trifenilfosfina (188 mg, 0,717 mmol), acetato de paladio (82 mg, 0,365 mmol) y yoduro de cobre(I) (69 mg, 0,362 mmol). Se degasificó la disolución haciendo vacío y llenando el matraz con nitrógeno cuatro veces. Después se sumergió inmediatamente la disolución en un baño de aceite a 110°C, se dejó reaccionar durante 3,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se distribuyó entre agua (100 ml) y ciclohexano (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con más ciclohexano (100 ml). Se secaron sobre sulfato sódico anhidro los extractos combinados, se evaporaron, y se aplicó el residuo a un cartucho de extracción en fase sólida (Solid Phase Extracción, SPE) de sílice. La elución con ciclohexano proporcionó el compuesto del título (1,36 g) que contenía algunas impurezas residuales. Este material se utilizó sin más purificación.

Intermedio 13

3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-propanona

Se disolvió 1-etil-1-[2-(trifluorometil)-2-propen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Intermedio 12) (120 mg, 0,447 mmol) en metanol (25 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se hizo burbujear a través de la disolución ozono durante 5 minutos, seguido de oxígeno durante 10 minutos y después nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió sulfuro de dimetilo (4 ml, 54 mmol) y se retiró el baño de hielo seco para llevar a la mezcla hasta temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 30 minutos, y después se eliminaron los volátiles a vacío. El residuo fue purificado sobre un cartucho SPE de sílice de 10 g eluyendo con ciclohexano (200 ml), ciclohexano:acetato de etilo 80:20 (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 26%).

¹H-NMR: (CDCl₃) 7,10 (m, 4H), 3,20 (d, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,06-1,75 (m, 6H), 0,82 (t, 3H)

Intermedio 14 (diastereómero 1 racémico)

50 Intermedio 15 (diastereómero 2 racémico)

2-[(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-(trifluorometil)oxirano (D1)

2-[(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-(trifluorometil)oxirano (D2)

A una suspensión de hidruro de sodio (74 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1,85 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (610 mg, 2,77 mmol) en DMSO (5 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió una disolución de 3-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-propanona (Intermedio 13) (500 mg, 1,85 mmol) en THF (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con dietiléter. El extracto orgánico se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó en vacío para proporcionar el compuesto del título como una mezcla bruta de diastereómeros. La extracción de la fase acuosa con diclorometano proporcionó más compuesto del título como una mezcla bruta de diastereómeros. Los productos combinados fueron aplicados después a un cartucho de SPE de sílice de 20 g eluyendo con gradiente de 0-10% de diclorometano en ciclohexano durante 10 minutos seguido de diclorometano al 10% en ciclohexano durante 5 minutos. Esto proporcionó, en orden de elución, Intermedio 14 (diastereómero 1 racémico, 178 mg): e Intermedio 15 (diastereómero 2 racémico, 86 mg).

65

Intermedio 14 (diastereómero 1 racémico)

¹H-NMR: (CDCl₃) 7,19-7,05 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,67 (d, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 5H), 1,64-1,55 (m, 1H), 0,84 (t, 3H)

5 Intermedio 15 (diastereómero 2 racémico)

¹H-NMR: (CDCl₃) 7,19-7,03 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,53 (d, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,27 (d, 1H), 1,87-1,55 (m, 6H), 0,80 (t, 3H)

Intermedio 16**10 2-[(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol**

Se agitaron a temperatura ambiente 1-etil-1-[2-(trifluorometil)-2-propen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Intermedio 12) (100 mg, 0,373 mmol), AD-MIX-α (300 mg) y AD-MIX-β (300 mg) en t-butanol (2 ml) y agua (2 ml). Al cabo de 1 hora se añadieron AD-MIX-α (600 mg) y AD-MIX-β (600 mg) adicionales, y se calentó la mezcla a 30°C durante 18 horas. Se añadió sulfito sódico (2 g) junto con agua (5 ml), y después se agitó durante 10 minutos. La extracción de la mezcla con acetato de etilo (3x20 ml) seguida de lavado del extracto con HCl 2M (x2), NaOH 2M y evaporación de volátiles en vacío proporcionó un producto bruto. Tras purificación (SPE de sílice, ciclohexano:acetato de etilo 85:15) se obtuvo el compuesto del título (30 mg, 27%).

LCMS: tiempo de retención 3,39 minutos, MNH₄⁺ 320

20 Intermedio 17**2-[(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanal**

A una disolución de 2-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-3,3,3-trifluoro-1,2-propanodiol (Intermedio 16) (2,03 g, 6,71 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml), dimetilsulfóxido anhidro (50 ml) y trietilamina (5,9 ml, 42 mmol) agitada bajo nitrógeno en un baño de hielo-agua a 9°C, se añadió en porciones complejo de piridina-trióxido de azufre (5,37 g, 33 mmol) en el transcurso de 20 minutos. Después se dejó que la disolución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 65 horas. La mezcla de reacción se añadió sobre disolución acuosa de cloruro amónico (350 ml) y se extrajo hacia diclorometano (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2x200 ml) y salmuera saturada (2x200 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron en vacío. El aceite pardo obtenido fue aplicado sobre un cartucho SPE de sílice de 50 g, eluyendo con gradiente de 0 a 100% de diclorometano en heptano, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (380 mg, 19%).

LCMS: tiempo de retención 3,64 minutos, M+NH₄⁺ 318

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -77,9 y -78,3 (proporción de diastereómeros 40:60)

35 Intermedio 18**3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilimino)metil]-2-propanol**

Se trató en microondas a 150°C durante 20 minutos una disolución de 2-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanal (Intermedio 17) (220 mg, 0,73 mmol) y 5-isoquinolinamina (144 mg, 1,0 mmol) en ácido acético glacial (4 ml). Se añadió la disolución sobre tolueno y se evaporó en vacío para proporcionar un residuo anaranjado. El producto bruto fue purificado sobre un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con gradiente de 0 a 100% de diclorometano en heptano, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (190 mg, 61%).

LCMS: tiempo de retención 3,74 minutos, MH⁺ 427

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -79,82 y -79,88

45

Ejemplo 1**1,1,1-Trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol**

A una disolución de 1,1,1-trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilimino)metil]-2-propanol (Intermedio 7) (172 mg, 0,417 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) agitada bajo nitrógeno a 21°C, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (353 mg, 1,66 mmol) en porciones, en el transcurso de 25 minutos y se agitó la disolución durante 4 horas más. Después se añadió cuidadosamente la disolución a una mezcla de carbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 10 minutos, hasta que hubo acabado la efervescencia. Se separaron las fases y la fase acuosa fue re-extraída con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico saturado (15 ml), agua (2x30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto bruto fue purificado sobre un cartucho de sílice de 50 g utilizando un sistema Flashmaster 2 con un gradiente 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano a lo largo de 40 minutos para proporcionar el compuesto del título (74,3 mg, 43%) como una mezcla de diastereómeros.

60 La purificación ulterior utilizando HPLC preparativa en fase invertida dirigida por masas proporcionó Ejemplo 1-D1 (diastereómero 1 racémico) (10 mg) y Ejemplo 1-D2 (diastereómero 2 racémico) (8,9 mg).

Ejemplo 1-D1 (diastereómero 1 racémico)

LCMS: tiempo de retención 3,35 minutos, MH⁺ 415

65 ¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,16

Ejemplo 1-D2 (diastereómero 2 racémico)LCMS: tiempo de retención 3,42 minutos, MH⁺ 415¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,05.

5 Se separó Ejemplo 1-D1 (diastereómero 1 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm, eluyendo con 60% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto, para proporcionar Ejemplo 1-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1) que eluye en torno a 3,8 minutos y Ejemplo 1-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1) en torno a 6,8 minutos.

Ejemplo 1-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1)

HPLC analítica quirral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 60% de etanol en heptano, eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 3,14 minutos.

LCMS: MH⁺ 415¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,31

15 **Ejemplo 1-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1)**
HPLC analítica quirral (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 60% de etanol en heptano, eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 5,68 minutos.

LCMS: MH⁺ 415

20 ¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,32

Ejemplo 21,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol

25 A una disolución de 1,1,1-trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)imino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol (Intermedio 8) (130 mg, 0,30 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) agitada bajo nitrógeno a 21°C, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,2 mmol) en porciones, en el transcurso de 25 minutos, y se agitó la disolución durante 4 horas más. Después se añadió cuidadosamente la disolución a una mezcla de carbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 10 minutos, hasta que hubo acabado la eferescencia. Se separaron las fases y se re-extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico saturado (15 ml), agua (2x30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto bruto fue purificado sobre un cartucho de sílice de 50 g utilizando un sistema Flashmaster 2 con un gradiente 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano a lo largo de 80 minutos para proporcionar el compuesto del título (91,6 mg, 71%) como una mezcla de diastereómeros.

35 La purificación ulterior utilizando HPLC preparativa en fase invertida dirigida por masas proporcionó Ejemplo 2-D1 (diastereómero 1 racémico) (7,1 mg) y Ejemplo 2-D2 (diastereómero 2 racémico) (5,5 mg).

Ejemplo 2-D1 (diastereómero 1 racémico)LCMS tiempo de retención 2,89 minutos, MH⁺ 429

40 ¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,16

Ejemplo 2-D2 (diastereómero 2 racémico)LCMS: tiempo de retención 2,92 minutos, MH⁺ 429¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,07

45 Se separó Ejemplo 2-D1 (diastereómero 1 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm, eluyendo con 40% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto, para proporcionar Ejemplo 2-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1) que eluye en torno a 3,9 minutos y Ejemplo 2-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1) en torno a 7,5 minutos.

Ejemplo 2-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1)

HPLC analítica quirral (columna Chiralpak AD 25 x 0,46 cm, 40% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 3,22 minutos.

LCMS: MH⁺ 429¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,37

55 **Ejemplo 2-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1)**
HPLC analítica quirral (columna Chiralpak AD 25 x 0,46 cm, 40% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 6,40 minutos.

LCMS: MH⁺ 429

60 ¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,16

Se separó Ejemplo 2-D2 (diastereómero 2 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm eluyendo con 3% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto para proporcionar Ejemplo 2-D2E1 (enantiómero 1 de diastereómero 2) que eluye en torno a 13,3 minutos y Ejemplo 2-D2E2 (enantiómero 2 de diastereómero 2) en torno a 16,7 minutos.

65

Ejemplo 2-D2E1 (enantiómero 1 de diastereómero 2)

HPLC analítica quirál (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 3% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 11,18 minutos.

LCMS: MH⁺ 429

5 ¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,07

Ejemplo 2-D2E2 (enantiómero 2 de diastereómero 2)

HPLC analítica quirál (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 3% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 13,89 minutos.

LCMS: MH⁺ 429

10 ¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,07

Ejemplo 31,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol

15 A una disolución de 1,1,1-trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol (Intermedio 9) (154 mg, 0,373 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) agitada bajo nitrógeno a 21°C, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (316 mg, 1,5 mmol) en porciones, en el transcurso de 25 minutos y se agitó la disolución durante 4 horas más. Después se añadió cuidadosamente la disolución a una mezcla de carbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 10 minutos, hasta que hubo cesado la eferescencia. Se separaron las fases y se re-extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico saturado (15 ml), agua (2x30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto bruto fue purificado sobre un cartucho de sílice de 50 g utilizando un sistema Flashmaster 2 con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano a lo largo de 80 minutos para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 59,5%) como una mezcla de diastereómeros. Las primeras fracciones fueron evaporadas para proporcionar una muestra pura de Ejemplo 3-D2 (diastereómero 2 racémico) (24,8 mg) mientras que las últimas fracciones fueron evaporadas para proporcionar Ejemplo 3-D1 (diastereómero 1 racémico) (8,7 mg)

Ejemplo 3-D1 (diastereómero 1 racémico)

30 LCMS: tiempo de retención 3,48 minutos, MH⁺ 415

¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,17

Ejemplo 3-D2 (diastereómero 2 racémico)

35 LCMS: tiempo de retención 3,51 minutos, MH⁺ 415

¹⁹F-NMR: (DMSO-d₆) -78,03

Se separó Ejemplo 3-D1 (diastereómero 1 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralcel OD de 2 x 25 cm eluyendo con 10% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto para proporcionar Ejemplo 3-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1) que eluye en torno a 6,9 minutos y Ejemplo 3-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1) en torno a 9,4 minutos.

Ejemplo 3-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1)

HPLC analítica quirál (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, 10% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 5,46 minutos.

45 LCMS: MH⁺ 415

¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,33

Ejemplo 3-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1)

50 HPLC analítica quirál (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, 10% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 7,45 minutos.

LCMS: MH⁺ 415

¹⁹F-NMR; (CDCl₃) -80,32

55 Se separó Ejemplo 3-D2 (diastereómero 2 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralcel OD de 2 x 25 cm eluyendo con 10% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto para proporcionar Ejemplo 3-D2E1 (enantiómero 1 de diastereómero 2) que eluye en torno a 9,0 minutos y Ejemplo 3-D2E2 (enantiómero 2 de diastereómero 2) en torno a 12,4 minutos.

Ejemplo 3-D2E1 (enantiómero 1 de diastereómero 2)

60 HPLC analítica quirál (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, 10% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 7,69 minutos.

LCMS: MH⁺ 415

Ejemplo 3-D2E2 (enantiómero 2 de diastereómero 2)

HPLC analítica quirál (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, 10% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 10,32 minutos.

LCMS: MH⁺415

5 ¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -81,21

Ejemplo 4**3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilamino)metil]-2-propanol**

10 A una disolución de 3-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilamino)metil]-2-propanol (Intermedio 18) (185 mg, 0,43 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1,3 mmol), y se agitó la disolución durante aproximadamente 4 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (100 mg, 0,47 mmol) y se agitó la reacción durante 15 1 hora. Después se añadió cuidadosamente la disolución a carbonato sódico acuoso saturado, y cuando hubo cesado la efervescencia, se extrajo hacia acetato de etilo (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y finalmente salmuera/agua (1:1), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, y se evaporaron en vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El producto bruto fue purificado sobre un cartucho de SPE de sílice de 10 g eluyendo con un gradiente de 20 0-100% de diclorometano en heptano seguido de 1% de metanol en diclorometano. Esto proporcionó, en orden de elución, Ejemplo 4-D2 (diastereómero 2 racémico) (45 mg) y Ejemplo 4-D1 (diastereómero 1 racémico) (35 mg).

Ejemplo 4-D1 (diastereómero 1 racémico)

LCMS: tiempo de retención 3,56 minutos, MH⁺ 429

LCUV: (elución durante 30 minutos) tiempo de retención 14,98 minutos

25 ¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,36.

Ejemplo 4-D2 (diastereómero 2 racémico)

LCMS: tiempo de retención 3,57 minutos, MH⁺ 429

LCUV: (elución durante 30 minutos) tiempo de retención 15,03 minutos

30 ¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -81,29

Se separó Ejemplo 4-D1 (diastereómero 1 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralcel OD 2 x 25 cm eluyendo con 10% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto para proporcionar Ejemplo 4-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1) que eluye en torno a 6,5 minutos y Ejemplo 4-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1) en torno a 8,1 minutos.

Ejemplo 4-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1)

35 HPLC analítica quirál (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, 10% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 5,26 minutos.

LCMS: MH⁺ 429

40 ¹⁹F-NMR (CDCl₃) -80,36

Ejemplo 4-D1 E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1)

45 HPLC analítica quirál (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, 10% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 6,69 minutos.

LCMS: MH⁺ 429

¹⁹F-NMR (CDCl₃) -80,37

Ejemplo 5**3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metil-5-quinolinil)amino]metil]-2-propanol**

50 Una disolución de 2-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-(trifluorometil)oxirano (D1, diastereómero 1 racémico) (Intermedio 14) (83 mg, 0,29 mmol) en dimetilacetamida seca (1 ml) se añadió a una mezcla de 2-metil-5-quinolinamina (55 mg, 0,35 mmol) y t-butóxido de potasio (39 mg, 0,35 mmol) en dimetilacetamida seca (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas.

55 Después se vertió la mezcla en salmuera/agua (1:1) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera/agua (1:1) adicional, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron en vacío para proporcionar un aceite pardo. El producto bruto fue aplicado primeramente a un cartucho de SPE de sílice de 5 g, eluyendo con gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en ciclohexano, y después a un cartucho de SPE de sílice de 2 g, eluyendo con gradiente de 0 a 15% de dietiléter en ciclohexano para proporcionar Ejemplo 5-D1 (diastereómero 1 racémico) (8 mg).

La reacción similar de 2-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-(trifluorometil)oxirano (D2, diastereómero 2 racémico) (Intermedio 15) con 2-metil-5-quinolinamina proporcionó Ejemplo 5-D2 (diastereómero 2 racémico).

Ejemplo 5-D1 (diastereómero 1 racémico)

65 LCMS: tiempo de retención 3,07 minutos, MH⁺ 443

Ejemplo 5-D2 (diastereómero 2 racémico)

LCMS: tiempo de retención 3,11 minutos, MH⁺ 443

5 Se separó Ejemplo 5-D1 (diastereómero 1 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralcel OJ de 2 x 25 cm, eluyendo con 15% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto, para proporcionar Ejemplo 5-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1) que eluye en torno a 6 minutos y Ejemplo 5-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1) en torno a 9 minutos.

Ejemplo 5-D1E1 (enantiómero 1 de diastereómero 1)

10 HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, 15% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 4,77 minutos.

Este enantiómero fue purificado adicionalmente por aplicación a un cartucho de SPE de sílice de 2 g, eluyendo con heptano seguido de gradiente de 0 a 25% de dietiléter en ciclohexano.

15 LCMS: MH⁺ 443
¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,37

Ejemplo 5-D1E2 (enantiómero 2 de diastereómero 1)

20 HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, 15% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 7,83 minutos.

LCMS: MH⁺ 443
¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -80,38

25 Se separó Ejemplo 5-D2 (diastereómero 2 racémico) en sus enantiómeros utilizando una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm, eluyendo con 5% de etanol en heptano con un caudal de 15 ml/minuto. Ejemplo 5-D2E1 (enantiómero 1 de diastereómero 2) que eluye en torno a 8,5 minutos y Ejemplo 5-D2E2 (enantiómero 2 de diastereómero 2) en torno a 10,5 minutos.

Ejemplo 5-D2E1 (enantiómero 1 de diastereómero 2)

30 HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 5% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 6,12 minutos.

LCMS: MH⁺ 443
¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -81,21

Ejemplo 5-D2E2 (enantiómero 2 de diastereómero 2)

35 HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 5% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/minuto): tiempo de retención 7,30 minutos.

LCMS: MH⁺ 443
¹⁹F-NMR: (CDCl₃) -81,21

Ejemplo 6**3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol**

45 Una disolución de 2-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-(trifluorometil)oxirano (D1, diastereómero 1 racémico) (Intermedio 14) (150 mg, 0,53 mmol), 5-quinolinamina (92 mg, 0,64 mmol) y *tert.*-butóxido de potasio (72 mg, 0,64 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (4 ml) se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente pentano/acetato de etilo 4:1) proporcionó Ejemplo 6-D1 (diastereómero 1 racémico) en forma de un sólido anaranjado (16 mg).

50 La reacción similar de 2-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-(trifluorometil)oxirano (diastereómero 2 racémico) (Intermedio 15) con 5-quinolinamina proporcionó Ejemplo 6-D2 (diastereómero 2 racémico).

Ejemplo 6-D1 (diastereómero 1 racémico)

55 LCMS: tiempo de retención 3,40 minutos, MH⁺ 429

Ejemplo 6-D2 (diastereómero 2 racémico)

LCMS: tiempo de retención 3,45 minutos, MH⁺ 443

60 EXPERIMENTALES BIOLÓGICOS**Ensayo de unión a receptor de glucocorticoide**

65 La capacidad de los compuestos para unirse al receptor de glucocorticoide se determinó a través de la evaluación de su capacidad de competir con glucocorticoide con marcado fluorescente utilizando un kit suministrado por Pan Vera (Madison, WI, EE.UU.) o bien utilizando reactivos propios. Los compuestos fueron solvatados y diluidos en DMSO, y transferidos directamente a placas de ensayo. Se añadieron a las placas glucocorticoide fluorescente y

receptor de glucocorticoide parcialmente purificado, con un péptido de estabilización, y se incubaron a 22°C durante 2 horas en la oscuridad. La unión del compuesto se evaluó mediante el análisis del desplazamiento de ligando fluorescente por medición de la disminución de la señal de polarización de la fluorescencia de la mezcla.

- 5 Los valores de plC_{50} para los compuestos de los Ejemplos 1-D1, 1-D1E1, 1-D2, 2-D1, 2-D1E1, 2-D2, 2-D2E1, 3-D1, 3-D1E2, 3-D2, 3-D2E1, 3-D2E2, 4-D1, 4-D1E2, 4-D2, 5-D1, 5-D1E1, 5-D2, 5-D2E1, 6-D1 y 6-D2 son superiores a 7 para el ensayo de unión a receptor de glucocorticoide.

Transrepresión de actividad de NFkB mediada por glucocorticoide.

- 10 Se aplicó ingeniería genética a células epiteliales de pulmón humanas A549 para que contuviesen un gen de fosfatasa alcalina placentaria secretada, bajo el control de la región distal del promotor ELAM dependiente de NFkB tal como ha sido descrito con anterioridad en Ray, K.P., Farrow, S., Daly, M., Talabot, F. y Searle, N. "Induction of the E-selectin promoter by interleukin 1 and tumour necrosis factor alpha, and inhibition by glucocorticoids" *Biochemical Journal*. 1997 **328** 707-15.

- 15 Se solvataron los compuestos y se diluyeron en DMSO, y se transfirieron directamente a placas de ensayo de manera tal que la concentración final de DMSO fue 0,7%. Después de la adición de células (40K por pocillo), se incubaron las placas durante 1 hora antes de la adición de 3 ng/ml de TNF α humano recombinante. Después de una incubación continua durante 16 horas, se determinó la actividad de fosfatasa alcalina midiendo el cambio en la densidad óptica a 405 nm con el tiempo, después de la adición de 0,7 volúmenes de tampón de ensayo (1 mg/ml de fosfato de p-nitrofenilo disuelto en dietanolamina 1M, NaCl 0,28 M, MgCl₂ 0,5 mM).

- 20 Los valores de plC_{50} para los Ejemplos 1-D1, 1-D1E1, 2-D1, 2-D1E1, 2-D2E1, 3-D1, 3-D1E2, 3-D2E1, 4-D1, 4-D1E2, 5-D1, 5-D1E1 y 6-D1 son superiores a 7,5 para el ensayo de NFkB.

- 25 **Transactivación mediada por glucocorticoide de expresión génica impulsada por MMTV**

- Se aplicó ingeniería genética a células epiteliales de pulmón humanas A549 o de osteosarcoma humano MG63 para que contuviesen un gen de luciferasa de Renialla bajo el control de la región distal del LTR del virus de tumor mamario de ratón tal como se ha descrito con anterioridad (Austin, R.H., Maschera, B., Walker, A., Fairbairn, L., Meldrum, E., Farrow, S. y Uings, I.J. Mometasone furoate is a less specific glucocorticoid than fluticasone propionate. *European Respiratory Journal* 2002 **20** 1386-1392).

- 35 Se solvataron los compuestos y se diluyeron en DMSO, y se transfirieron directamente a placas de ensayo de manera tal que la concentración final de DMSO fue 0,7%. Después de la adición de células (40K por pocillo), se incubaron las placas durante 6 horas. La actividad de luciferasa se determinó utilizando el kit Firelight (Packard, Pangbourne, UK).

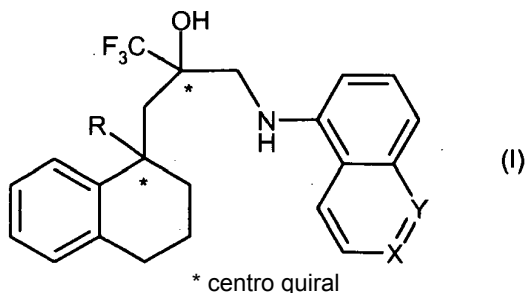
- 40 Los Ejemplos 1-D1, 1-D1E1, 2-D1, 2-D1E1, 2-D2, 2-D2E1, 2-D2E2, 3-D1, 3-D1E2, 3-D2, 3-D2E1, 4-D1, 4-D1E2, 5-D1, 5-D1E1, 5-D2, 5-D2E1 y 6-D1 tienen todos ellos eficacia reducida en el ensayo de transactivación de MMTV en comparación con el ensayo de NFkB.

- 45 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderán que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero o intervalo o grupo de números enteros que se indique, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o intervalo o grupo de números enteros o intervalos.

- 50 La solicitud de la cual esta memoria descriptiva y reivindicaciones forman parte puede ser utilizada como base para prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en el presente documento. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, de composición, de procedimiento o de uso, y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

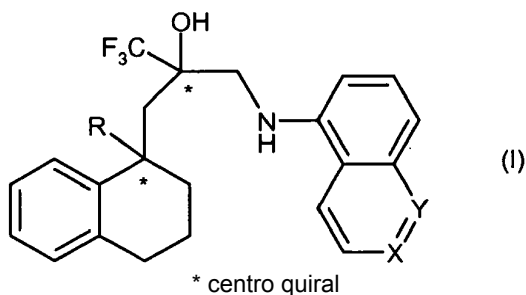
1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

- 10 R representa un grupo metilo o un grupo etilo
 X representa N, C-H ó C-CH₃
 cuando X representa C-H ó C-CH₃, Y representa N
 cuando X representa N, Y representa C-H
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. Un compuesto de fórmula (I):

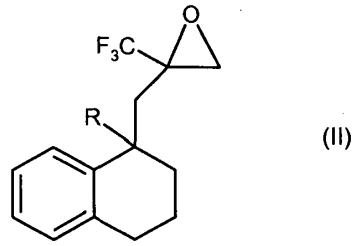


en donde

- 25 R representa un grupo metilo o un grupo etilo
 X representa N, C-H ó C-CH₃
 cuando X representa C-H ó C-CH₃, Y representa N
 cuando X representa N, Y representa C-H.

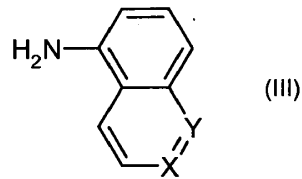
- 30 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R representa un grupo metilo.
 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R representa un grupo etilo.
 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X representa un grupo C-H.
 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X representa un grupo C-CH₃.
 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X representa N.
 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que es el diastereómero D1 del compuesto de fórmula (I).
 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que es el isómero D1E1 del compuesto de fórmula (I).
 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que es el isómero D1E2 del compuesto de fórmula (I).
 45 11. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es:
 1,1,1-Trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol, D1;
 1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1;
 1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1;

- 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilamino)metil]-2-propanol D1;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metil-5-quinolinil)amino]metil]-2-propanol D1;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metil-5-quinolinil)amino]metil]-2-propanol D1E1;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol D1; o
 5 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es:
 1,1,1-Trifluoro-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[(5-quinolinilamino)metil]-2-propanol D1E1;
 1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1 E1;
 10 1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1 E2;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(5-isoquinolinilamino)metil]-2-propanol D1 E2;
 3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metil-5-quinolinil)amino]metil]-2-propanol D1E1; o
 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 13. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es:
 1,1,1-Trifluoro-3-[(2-metil-5-quinolinil)amino]-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1E1;
 1,1,1-Trifluoro-3-(5-isoquinolinilamino)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)metil]-2-propanol D1E2; o
 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente
 aceptable del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente
 25 aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis
 reumatoide, asma, EPOC, alergia o rinitis.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente
 30 aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedad cutánea tal como eczema, psoriasis,
 dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos
 fisiológicamente aceptables.
- 35 18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o o una sal o solvato
 farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes
 con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, alergia o rinitis.
19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato
 40 farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes
 con enfermedad cutánea tal como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de
 hipersensibilidad.
20. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de
 45 las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fluorocarbono
 o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo
 y/o codisolvente.
21. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 20 en donde el propelente se selecciona de 1,1,1,2-
 50 -tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y sus mezclas.
22. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o
 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 55 23. Una combinación según la reivindicación 22 en la cual dicho agente terapéuticamente activo es un agonista de
 receptor adrenérgico β_2 .
24. Una combinación según la reivindicación 22 en la cual dicho agente terapéuticamente activo es un inhibidor de
 60 PDE4.
25. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la reacción de un epóxido de
 fórmula (II):



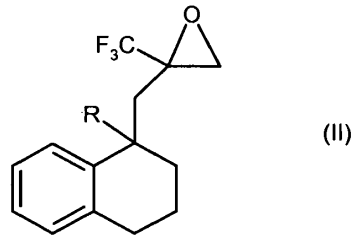
en donde R representa un grupo metilo o etilo
con una quinolinamina o isoquinolinamina de fórmula (III):

5



en donde X e Y son tales como se han definido antes para compuestos de fórmula (I).

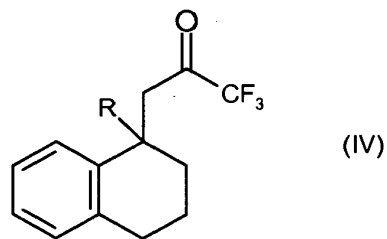
10 26. Un compuesto de fórmula (II):



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

15

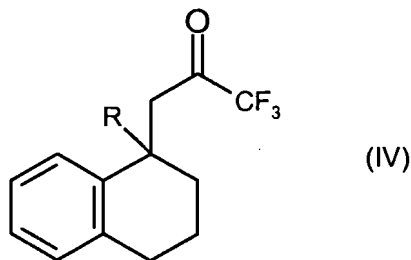
27. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) según se ha definido en la reivindicación 26 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV):



20

en donde R representa un grupo metilo o etilo, con un iluro de azufre.

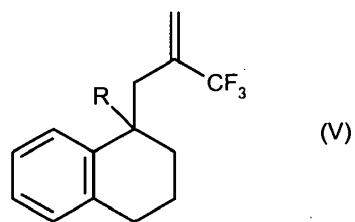
28. Un compuesto de fórmula (IV):



25

en donde R representa un grupo metilo o etilo.

29. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV) según se ha definido en la reivindicación 28 que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula (V):

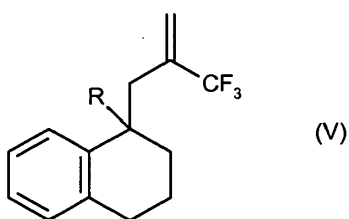


5

en donde R representa un grupo metilo o etilo.

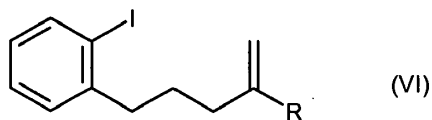
30. Un compuesto de fórmula (V):

10



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

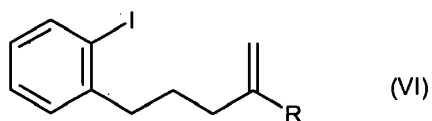
15 31. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V) según se ha definido en la reivindicación 30 que comprende la copulación de un compuesto de fórmula (VI):



20 en donde R representa un grupo metilo o etilo, con un trialquil[1-trifluorometil]etenil]estannano.

32. Un procedimiento según la reivindicación 31 en donde el trialquil[1-trifluorometil]etenil]estannano es tri-n-butil-[1-trifluorometil]etenil]estannano.

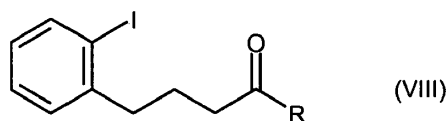
25 33. Un compuesto de fórmula (VI):



en donde R representa un grupo metilo o etilo.

30

34. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VI) según se ha definido en la reivindicación 33 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

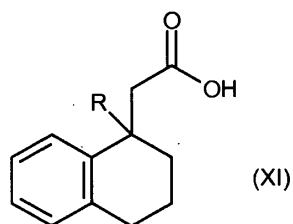


35

en donde R representa un grupo metilo o etilo, con agente olefinante adecuado.

40

35. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV) según se ha definido en la reivindicación 28 que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (XI):

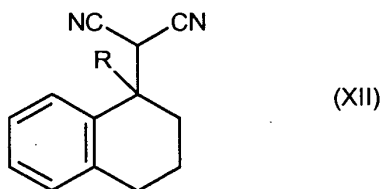


5

en donde R representa un grupo metilo o etilo
utilizando o bien (a) un procedimiento en un solo paso que comprende tratamiento con cloruro de oxalilo o de tionilo
seguido de trifluoroacetilación en presencia de una base orgánica, o bien (b) un procedimiento en dos pasos que
comprende la conversión de la función ácido en un éster, seguida de tratamiento del éster con una disolución de
trifluorometano en presencia de una base fuerte.

10

36. Un compuesto de fórmula (XII):



15

en donde R representa un grupo metilo o etilo.

37. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XII) según se ha definido en la reivindicación 36 que
comprende la adición conjugada de un nucleófilo al compuesto de fórmula (XIII):

20

