

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 989**

51 Int. Cl.:  
**C07C 229/42** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07798974 .7**  
96 Fecha de presentación: **25.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2046723**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Derivados de ácido fenilacético como inhibidores de COX-2**

30 Prioridad:  
**26.06.2006 US 805784 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.09.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**MONOVICH, Lauren G. y  
MUGRAGE, Benjamin Biro**

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

ES 2 386 989 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 ácido fenilacético como inhibidores de COX-2

5 La invención se refiere a ácidos fenilacéticos y derivados como los definidos en la presente memoria que son inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) particularmente potentes y selectivos, a métodos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a dichos compuestos para el uso en métodos para inhibir selectivamente la actividad de COX-2 y para tratar afecciones en mamíferos que son sensibles a la inhibición de COX-2 o a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de la invención.

10 La presente invención proporciona nuevos ácidos fenilacéticos y derivados que inhiben COX-2 sin inhibir significativamente ciclooxigenasa-1 (COX-1). La invención proporciona así nuevos agentes antiinflamatorios no esteroideos que sorprendentemente están libres de los efectos secundarios no deseables habitualmente asociados con los agentes antiinflamatorios no esteroideos clásicos, tales como efectos secundarios gastrointestinales y renales.

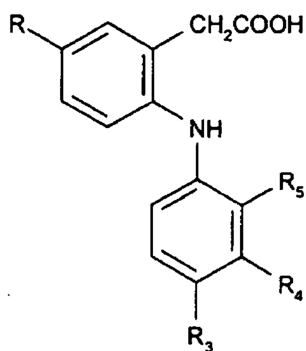
15 Los compuestos de la presente invención son así particularmente útiles o pueden convertirse metabólicamente en compuestos que son particularmente útiles como inhibidores de COX-2 selectivos. Así, son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos dependientes de COX-2 en mamíferos, incluyendo inflamación, fiebre, dolor, osteoartritis, artritis reumatoide, dismenorrea, jaqueca, cáncer (tal como del tracto digestivo, p. ej., cáncer de colon, y melanoma), dolor por cáncer, dolor agudo, dolor crónico, enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), trastornos cardiovasculares (tales como aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias y arteriosclerosis), osteoporosis, gota, gota aguda, asma, lupus y psoriasis, mientras que eliminan sustancialmente la ulceración gastrointestinal no deseable asociada con los inhibidores de ciclooxigenasa (COX) convencionales. Los compuestos de la invención también son absorbentes de UV, en particular, absorbentes de UV-B, y son útiles para bloquear o absorber la radiación UV, por ejemplo, para el tratamiento y la prevención de quemaduras solares, p. ej., en productos bronceadores.

25 Las aplicaciones oculares de los compuestos de la invención incluyen el tratamiento de la inflamación ocular, la degeneración macular húmeda relacionada con la edad, el dolor ocular, incluyendo el dolor asociado con la cirugía ocular, tal como PRK o cirugía de cataratas, o la alergia ocular, de la fotofobia de diversa etiología, de la presión intraocular elevada (en el glaucoma) al inhibir la producción de la proteína de respuesta a glucocorticoides inducible de la red trabecular y de la enfermedad del ojo seco.

30 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la neoplasia, particularmente neoplasia que produce prostaglandinas o expresa COX, incluyendo tumores tanto benignos como cancerosos, quistes y pólipos, en particular, neoplasia derivada de las células epiteliales. Los compuestos de la presente invención, en particular, son útiles para el tratamiento del cáncer de hígado, de vejiga urinaria, pancreático, ovárico, de próstata, cervical, de pulmón y de mama y especialmente cáncer gastrointestinal, p. ej., cáncer de colon y cáncer de piel, p. ej., cánceres de células escamosas o de células basales y melanoma, según se indicó anteriormente.

35 Ha de entenderse que el término "tratamiento", según se usa en la presente memoria, incluye modos de terapia tanto terapéuticos como profilácticos, p. ej., en relación con el tratamiento de la neoplasia, la terapia para prevenir el comienzo de neoplasia clínicamente o preclínicamente evidente, o para la prevención del inicio de células malignas o para detener o invertir el avance de células premalignas hasta malignas, así como la prevención o la inhibición de crecimiento neoplástico o metástasis. En este contexto, ha de entenderse que la presente invención, en particular, abarca los compuestos de la presente invención para el uso en la inhibición o la prevención del desarrollo del cáncer de piel, p. ej., carcinoma de células escamosas o basales como consecuencia de la exposición a luz UV, p. ej., resultante de la exposición crónica al sol. Los compuestos pueden usarse en seres humanos o en otros mamíferos.

En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en el que

R es metilo o etilo;

R<sub>3</sub> es halo;

5 R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es halo;

estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en R<sub>4</sub> mencionado anteriormente opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo;

sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, en los compuestos de la fórmula (I), R<sub>3</sub> es cloro.

10 Preferiblemente, en los compuestos de la fórmula (I), R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo. Más preferiblemente, es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo. Todavía más preferiblemente, es metilo. Alternativamente, preferiblemente es trifluorometilo.

Preferiblemente, en los compuestos de la fórmula (I), R<sub>5</sub> es cloro o flúor.

Todavía más preferiblemente, tanto R<sub>3</sub> como R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de cloro y flúor.

15 Preferiblemente, el compuesto se selecciona de la siguiente lista de compuestos:

ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-3'-metil-4'-cloroanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-3'-metil-4'-cloroanilino)fenilacético

20 ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-3'-etil-4'-cloroanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-3'-etil-4'-cloroanilino)fenilacético

ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-3'-isopropil-4'-cloroanilino) fenilacético

25 sal de dietilamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato sódico

sal de trometamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato cálcico

monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de lisina

5 monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de colina

5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato potásico.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 En un tercer aspecto, se describe un método para tratar trastornos dependientes de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

En un cuarto aspecto, se describe un método para inhibir selectivamente la actividad de COX-2 en un mamífero sin inhibir sustancialmente la actividad de ciclooxigenasa-1, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad inhibidora de COX-2 eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

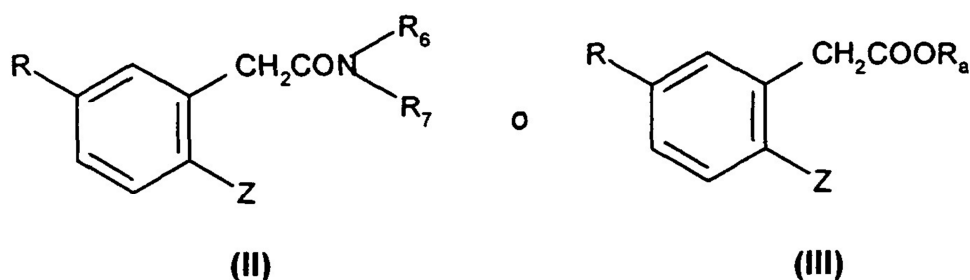
15 En un quinto aspecto, se describe un método para tratar la artritis reumatoide, la osteoartritis, la dismenorrea, el dolor, los tumores o la inflamación en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad correspondientemente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

20 En un sexto aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la dismenorrea, el dolor, los tumores o la inflamación.

En un séptimo aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para el uso en el tratamiento de un trastorno dependiente de COX-2 que es la artritis reumatoide, la osteoartritis, la dismenorrea, el dolor, los tumores o la inflamación.

Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1 comprende la etapa de:

25 (a) acoplar un compuesto de la fórmula (II) o (III)



en el que

Z es bromo o yodo;

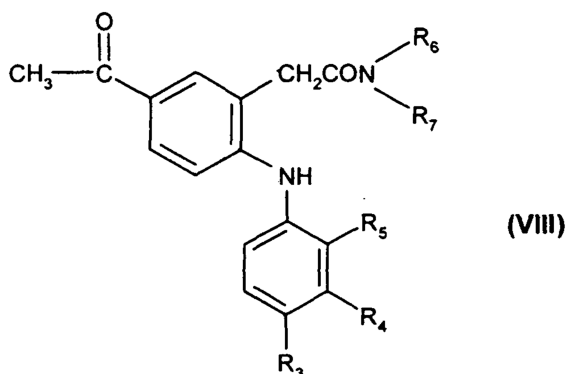
R tiene el significado que se definió anteriormente;

30  $R_a$  es hidrógeno, un catión de metal alcalino o alquilo inferior, preferiblemente isopropilo; y

$R_6$  y  $R_7$  son alquilo inferior; o  $R_6$  y  $R_7$ , junto con el átomo de nitrógeno, representan morfolino, piperidino o pirrolidino;

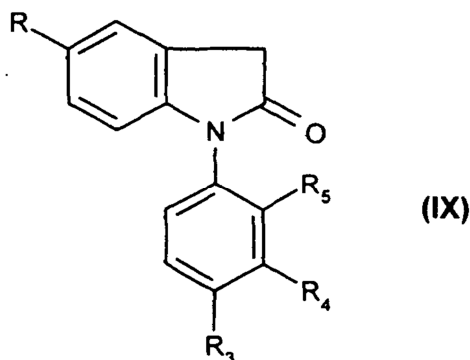
con un compuesto de la fórmula (IV)





en la que R<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> tienen los significados que se definen en la presente memoria, que a su vez se hidrogenoliza y a continuación se hidroliza para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R representa, p. ej., etilo; o

- 5 (c) hidrolizar una lactama de la fórmula (IX)



- 10 en la que R y R<sub>3</sub>-R<sub>5</sub> tienen los significados que se definen en la presente memoria, con una base fuerte; y, en los procedimientos anteriores, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos interferentes y a continuación aislar el compuesto de la invención resultante; y, si se desea, convertir cualquier compuesto resultante en otro compuesto de la invención; y/o, si se desea, convertir un ácido carboxílico libre de la invención en uno de sus derivados de éster farmacéuticamente aceptable; y/o, si se desea, convertir un ácido libre resultante en una sal o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

- 15 En los compuestos de partida y los productos intermedios, que se convierten en los compuestos de la invención de un modo descrito en la presente memoria, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, hidroxilo y carboxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos hidroxilo, amino y carboxilo protegidos son los que pueden convertirse bajo condiciones suaves en grupos amino, hidroxilo y carboxilo libres sin que tengan lugar otras reacciones secundarias no deseables. Por ejemplo, los grupos protectores de hidroxilo son preferiblemente grupos bencilo o bencilo sustituido, o grupos acilo, tales como pivaloilo.

- 20 La preparación de los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) según el procedimiento (a) se lleva a cabo bajo las condiciones de una condensación de Ullmann modificada para la preparación de diarilaminas, p. ej., en presencia de polvo de cobre y yoduro de cobre (I) y carbonato potásico, opcionalmente en un disolvente inerte de alto punto de ebullición, tal como nitrobenzono, tolueno, xileno o N-metilpirrolidona, a temperatura elevada, p. ej., en el intervalo de 100-200°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, según la metodología general descrita por Nohara, Chem Abstr, Vol. 94, p. 15402x (1951); y Moser et ál., J Med Chem, Vol. 33, p. 2358 (1990). Cuando Z es bromo, la condensación se lleva a cabo en presencia de una sal de yoduro, p. ej., yoduro potásico.

- 25 La hidrólisis de las orto-anilinoacetamidas de la fórmula (V) resultantes se lleva a cabo en un hidróxido alcalino acuoso, p. ej., en NaOH 6 N en presencia de un alcohol, p. ej., etanol, propanol y butanol, a temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

- 30 La hidrólisis de los ésteres de la fórmula (VI) se lleva a cabo según métodos conocidos en la técnica, p. ej., bajo condiciones básicas como las descritas anteriormente para los compuestos de la fórmula (V) o alternativamente bajo condiciones ácidas, p. ej., usando ácido metanosulfónico.

Generalmente, los materiales de partida de la fórmula (II) o (III) se conocen o pueden prepararse usando la metodología conocida en la técnica, p. ej. según se describe por Nohara en la solicitud de patente japonesa N° 78/96.434 (1978); la Patente de EE. UU. N° 6.291.523 y según se ilustra en la presente memoria.

5 Por ejemplo, el correspondiente ácido antranílico se convierte en el derivado de orto-diazonio seguido por el tratamiento con un yoduro de metal alcalino en ácido, p. ej., ácido sulfúrico, para obtener el ácido 2-yodobenzoico o uno de sus ésteres alquílicos inferiores. La reducción hasta el alcohol bencílico correspondiente, p. ej., con diborano o hidruro de litio y aluminio para el éster, la conversión del alcohol en primer lugar en el bromuro y a continuación en el nitrilo, la hidrólisis del nitrilo en el ácido acético y la conversión en la *N,N*-dialquilamida según la metodología conocida en la técnica proporciona un material de partida de la fórmula (II).

10 Alternativamente, p. ej., el material de partida de la fórmula (II), en la que Z es Br y R es ciclopropilo, puede prepararse condensando en primer lugar según el método esbozado en J Am Chem Soc, Vol. 123, p. 4155 (2001), p. ej., éster metílico de ácido 2-bromo-5-yodobenzoico con bromuro de ciclopropilo en presencia de tricloruro de indio para obtener éster metílico de ácido 2-bromo-5-ciclopropilbenzoico que se convierte como se describe anteriormente en la correspondiente 2-bromo-5-ciclopropilfenilacetamida de la fórmula (II).

15 Por otra parte, los materiales de partida de la fórmula (II), en la que R es, p. ej., etilo, pueden prepararse mediante la acetilación de Friedel-Crafts de oxindol con, p. ej., cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio, la reducción de la cetona resultante mediante, p. ej., hidrogenolisis catalítica, seguida por escisión hidrolítica del 5-etiloxindol resultante hasta el ácido orto-aminofenilacético. La diazotización en presencia de, p. ej., yoduro potásico proporciona el ácido orto-yodofenilacético que se convierte en una amida de la fórmula (II).

20 Los ésteres de la fórmula (III) se preparan a partir de los ácidos correspondientes según métodos de esterificación conocidos en la técnica.

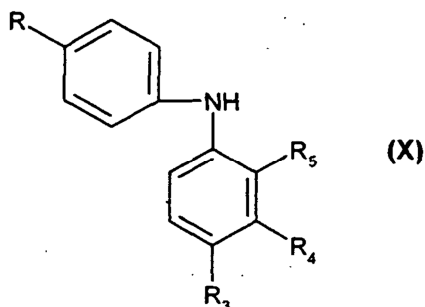
Las anilinas de la fórmula (IV) bien son conocidas en la técnica o bien se preparan según métodos bien conocidos en la técnica, y según se ilustra en la presente memoria.

25 La preparación de, p. ej., compuestos sustituidos con 5-etilo o 5-n-propilo según el procedimiento (b) se lleva a cabo bajo condiciones de acilación de Friedel-Crafts, p. ej., en presencia de cloruro de aluminio en un disolvente inerte, tal como 1,2-dicloroetano, seguido por hidrogenolisis, p. ej., usando catalizador de paladio sobre carbón vegetal, preferiblemente en ácido acético como disolvente, a temperatura ambiente y aproximadamente 3 atmósferas de presión.

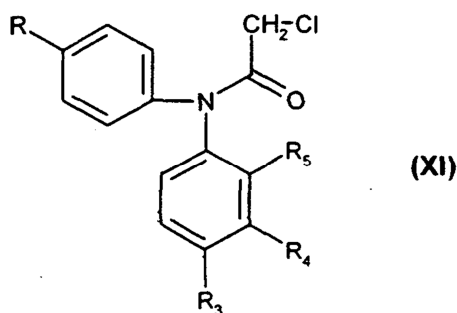
30 Los materiales de partida de la fórmula (VII) se preparan generalmente según se describe bajo el procedimiento (a) partiendo de una amida de la fórmula (II) en la que R representa hidrógeno, p. ej., según se describe en Moser et ál. (1990), anteriormente.

35 La preparación de los compuestos de la invención según el procedimiento (c) puede llevarse a cabo bajo condiciones conocidas en la técnica para la escisión hidrolítica de lactamas, preferiblemente con una base acuosa fuerte, tal como hidróxido sódico acuoso, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua, tal como metanol, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50-100°C, según se describe generalmente en la Patente de EE. UU. N° 3.558.690.

Los materiales de partida de oxindol de la fórmula (IX) se preparan mediante la N-acilación de una diarilamina de la fórmula (X)



40 en la que R y R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> tienen el significado que se define anteriormente, con un cloruro de haloacetilo, preferiblemente cloruro de cloroacetilo, ventajosamente a temperatura elevada, p. ej., cerca de 100°C, para obtener un compuesto de la fórmula (XI)



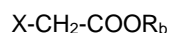
5 en el que R y R<sub>3</sub>-R<sub>5</sub> tienen los significados que se definen en la presente memoria anteriormente. La ciclación de un compuesto de la fórmula (XI) se lleva a cabo bajo condiciones de alquilación de Friedel-Crafts en un disolvente inerte, tal como diclorobenceno, en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts, p. ej., cloruro de aluminio y dicloruro de etilaluminio, a temperatura elevada, p. ej., a 120-175°C.

Las aminas de partida de la fórmula (X) pueden prepararse mediante una condensación de Ullmann y otros métodos conocidos en la técnica, p. ej., una reacción de acoplamiento de Buchwald.

10 Los ésteres de los ácidos carboxílicos de la fórmula (I) se preparan mediante la condensación del ácido carboxílico, en la forma de una sal o en presencia de una base, con un haluro (bromuro o cloruro) correspondiente al alcohol que se esterifica, tal como cloroacetato de bencilo, de acuerdo con un metodología bien conocida en la técnica, p. ej., en un disolvente polar, tal como *N,N*-dimetilformamida, y, si se requiere, modificando adicionalmente el producto resultante. Por ejemplo, si el producto de la esterificación es un éster en sí mismo, tal que pueda convertirse en el ácido carboxílico, p. ej., mediante la hidrogenólisis de un éster bencílico resultante. Además, si el producto de la esterificación es un haluro en sí mismo, por ejemplo, este puede convertirse en el nitrooxiderivado mediante la reacción con, p. ej., nitrato de plata.

15

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Ia) se preparan preferiblemente al condensar una sal de un ácido carboxílico de la fórmula (I) anterior con un compuesto de la fórmula



en la que

20 X es un grupo de salida; y

R<sub>b</sub> es un grupo protector de carboxi;

para obtener un compuesto de la fórmula (Ia) en forma protegida en el carboxi, y posteriormente retirar el grupo protector R<sub>b</sub>.

25 La esterificación puede llevarse a cabo bajo condiciones de esterificación conocidas en la técnica, p. ej., en un disolvente polar, tal como *N,N*-dimetilformamida, a un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente en un intervalo de 40-60°C, p. ej., según el procedimiento descrito en la Patente de EE. UU. N° 5.291.523.

La sal del ácido de la fórmula (I) es preferiblemente una sal de metal alcalino, p. ej., la sal sódica que puede prepararse *in situ*.

30 El grupo de salida X es preferiblemente halo, p. ej., cloro o bromo, o alquil(inferior)-sulfonilo, p. ej., metanosulfonilo.

El grupo R<sub>b</sub> protector de carboxi es preferiblemente bencilo.

35 Los ésteres bencílicos resultantes pueden convertirse en los ácidos libres de la fórmula (Ia) preferiblemente mediante hidrogenólisis con hidrógeno en presencia de, p. ej., catalizador de Pd/C en ácido acético a presión atmosférica o bajo hidrogenación de Parr a una temperatura que varía de temperatura ambiente a aproximadamente 50°C.

Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen bien en la forma libre o bien como una de sus sales si están presentes grupos formadores de sales.



Los compuestos ácidos de la invención pueden convertirse en sales metálicas con bases farmacéuticamente aceptables, p. ej., un hidróxido de metal alcalino acuoso, ventajosamente en presencia de un disolvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. Las sales resultantes pueden convertirse en los compuestos libres mediante el tratamiento con ácidos. Estas y otras sales también pueden usarse para la purificación de los compuestos obtenidos. Las sales amónicas se obtienen mediante la reacción con la amina apropiada, p. ej., dietilamina y similares.

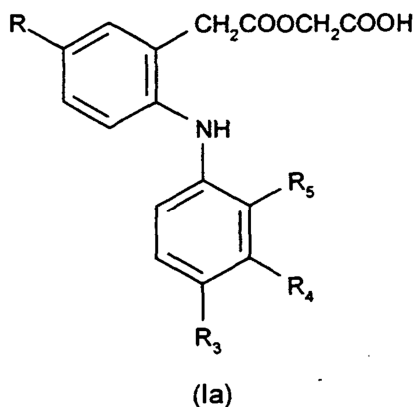
Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos pueden convertirse en sales por adición de ácidos, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, p. ej., con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, p. ej., ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o halohídrico; o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcano(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carboxílicos que, p. ej., no están sustituidos o están sustituidos con halógeno, p. ej., ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, p. ej., ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, p. ej., ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, p. ej., ácido aspártico o glutámico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfónicos, p. ej., ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que no están sustituidos o están sustituidos, p. ej., con halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido, metanosulfónico y ácido maleico.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en la forma de sus sales, siempre que se mencione un compuesto en este contexto, también se hace referencia a la sal correspondiente, con tal de que esto sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Las definiciones generales usadas en la presente memoria tienen el siguiente significado dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique otra cosa.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables son preferiblemente derivados de éster como profármacos que pueden convertirse mediante solvolisis o bajo condiciones fisiológicas en los ácidos carboxílicos libres de, p. ej., la fórmula (I). Tales ésteres son, p. ej., ésteres alquílicos inferiores, tales como el éster metílico o etílico; ésteres carboxi-alquílicos(inferiores), tales como el éster carboximetílico, ésteres nitrooxi- o nitrosooxi-alquílicos(inferiores), tales como el éster 4-nitrooxibutílico o 4-nitrosooxibutílico, y similares. Se prefieren los ácidos fenilacetoxiacéticos de la fórmula (Ia)



en los que R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados que se definen en la presente memoria anteriormente para los compuestos de la fórmula (I); y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables representan sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos, p. ej., sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas; así como sales amónicas, que se forman, p. ej., con amoníaco y mono- o dialquilaminas, tales como sales dietilamónicas; y con aminoácidos, tales como sales de arginina e histidina.

Un grupo alquilo inferior contiene hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono, puede ser de cadena lineal o ramificado y representa, p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo y similares, preferiblemente metilo o etilo. El alcoxi inferior es metoxi, etoxi y similares.

El halo es preferiblemente cloro, bromo o flúor, ventajosamente cloro o fluoro.

Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de COX-2 selectivos o como uno de sus profármacos. Los inhibidores de COX-2 selectivos y sus profármacos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de, p. ej., la inflamación, la fiebre, el dolor, la osteoartritis, la dismenorrea, la artritis reumatoide y otras afecciones sensibles a la inhibición de COX-2 y típicamente están sustancialmente libres de los efectos secundarios gastrointestinales no deseados asociados con los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales.

Las propiedades citadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, p. ej., ratas, ratones, perros, monos, y células aisladas o preparaciones enzimáticas de origen humano y no humano. Dichos compuestos pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e *in vivo*, de forma ventajosa oralmente, tópicamente o parenteralmente, p. ej., intravenosamente. La dosificación *in vitro* puede variar de concentraciones molares de aproximadamente  $10^{-5}$ - $10^{-9}$ . La dosificación *in vivo* puede variar, dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 100 mg/kg.

Las propiedades biológicas pueden demostrarse en pruebas muy conocidas en la técnica, p. ej., como las descritas en la Patente de EE. UU. Nº 6.291.523, y como las descritas en la presente memoria.

La inhibición de COX-2 se determina en un ensayo enzimático *in vitro* usando un estuche disponible comercialmente (Cayman Chemical Company).

El compuesto de prueba (solución madre en DMSO diluida con tampón hasta diversas concentraciones) se preincuba con 30-50 unidades de COX-2 humana recombinante purificada y hemactina (1  $\mu$ M) durante 30 minutos a 25°C, seguido por incubación con ácido araquidónico 100  $\mu$ M y el sustrato colorimétrico TMPD (N,N,N,N-tetrametil-p-fenilendiamina) durante 5-7 minutos a 25°C, seguido por la detección colorimétrica de TMPD oxidada a 590 nm. La actividad de COX-2 en presencia de compuesto de prueba se compara con la actividad de COX-2 para el testigo sin compuesto de prueba.

La inhibición de COX también se determina *in vitro* usando ensayos celulares para la inhibición tanto de COX-1 como de COX-2.

Los ensayos celulares para probar inhibidores de COX son muy conocidos en la técnica y se basan en el hecho de que la enzima COX (prostaglandina H sintasa) cataliza la etapa limitativa de la velocidad en la síntesis de prostaglandina a partir de ácido araquidónico. Dos enzimas median en la reacción: COX-1 es una forma constitutiva de la enzima mientras que COX-2 se induce en respuesta a diversos factores de crecimiento y citoquinas.

La inhibición de COX-1 y COX-2 *in vitro* se determina en los ensayos basados en células a fin de calcular la actividad y la selectividad *in vitro* para la inhibición de COX-2, usando un inmunoensayo para prostaglandina E<sub>2</sub> (Cayman PGE<sub>2</sub> Kit). Las células utilizadas son células EBNA HEK-293 que se han transfectado y tienen una expresión estable bien de COX-1 humana recombinante o bien de COX-2 humana recombinante, respectivamente. Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos en los que se realiza el ensayo. Ambas líneas celulares se pretratan con diluciones de compuestos durante 30 minutos a 37°C, a continuación se añade ácido araquidónico (1  $\mu$ M) como un sustrato exógeno. El sobrenadante se recoge 15 minutos más tarde y la producción de PGE<sub>2</sub> se mide mediante un inmunoensayo. Para las determinaciones de la IC<sub>50</sub>, los compuestos se prueban a 5-9 concentraciones en replicas simples, por duplicado o por cuadruplicado a cada concentración (concentración más alta 30  $\mu$ M). Se calcula la inhibición media de PGE<sub>2</sub> (en comparación con células no tratadas con compuesto) para cada concentración, se realiza una gráfica del % de inhibición medio frente al logaritmo de la concentración de compuesto y se calcula el valor de IC<sub>50</sub> usando un ajuste lógico de 4 parámetros. Los efectos relativos sobre cada enzima se comparan para calcular la selectividad para la inhibición de COX-2.

La inhibición de COX-1 y COX-2 *in vitro* también se determina en sangre humana entera en la que la COX-1 se expresa constitutivamente en plaquetas y la expresión de COX-2 se induce en células mononucleares mediante tratamiento con lipopolisacárido (LPS) (10  $\mu$ g/ml). Para este ensayo, sangre humana heparinizada se divide en dos partes alícuotas: una para medir la producción de TxB<sub>2</sub> (un indicador sustituto de la actividad de COX-1) y una segunda para medir la producción de PGE<sub>2</sub> (un sustituto para la actividad de COX-2). Las muestras de sangre se pretrataron con los compuestos de prueba durante una hora antes de la estimulación. Los compuestos se prueban en un intervalo de concentración final de 0,1 nM a 300  $\mu$ M usando incrementos semilogarítmicos en las concentraciones. Para medir la inhibición de la generación de tromboxano B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), se añade A23187 (50  $\mu$ M), y la sangre se incuba durante una hora. La producción de PGE<sub>2</sub> se mide después de la adición de LPS (10  $\mu$ g/ml) seguido por incubación durante la noche. Después de la incubación con A23187 o LPS, las muestras se centrifugan a 250 x g durante 10 minutos a 4°C para recoger el suero. Las cantidades de PGE<sub>2</sub> y TxB<sub>2</sub> presentes en el suero se miden usando un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente de Assay Designs Inc. (Ann Arbor, MI). Los niveles de prostaglandina en cada muestra se normalizan con el porcentaje de inhibición provocado por cada concentración del compuesto de prueba. Los datos del porcentaje de inhibición para cada donante se representan y se ajustan a la función lógica de 4 parámetros usando una regresión.

Los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos de la fórmula (I) en los ensayos de inhibición de COX-2 son tan bajos como aproximadamente 0,10 µM o incluso inferiores. Se prefieren los compuestos para los que la relación de los valores de IC<sub>50</sub> para la inhibición de COX-1 y COX-2 está por encima de 50, ventajosamente en el intervalo de aproximadamente 100-1000 o superior. Por ejemplo, se observaron los siguientes valores de IC<sub>50</sub> basándose en el ensayo descrito anteriormente, tomándose los valores promedio cuando se realizaba más de un ensayo:

5

Ejemplo	IC <sub>50</sub> Sangre COX-2 [µM] (Prom.)	IC <sub>50</sub> Sangre COX-1 [µM] (Prom.)
5a*	0,1	155
5e	0,073	126
5i	0,295	129
5k	0,165	183
5m	0,17	127
* ejemplo de referencia		

La inhibición de la producción de prostaglandina-E<sub>2</sub> producida por COX-2 se determina in vivo en el modelo de la bolsa de aire subcutánea provocada por lipopolisacárido (LPS) en la rata. Véanse *Advances in Inflammation Research*, Raven Press (1986); *J. Med. Chem.*, Vol. 39, p. 1846 (1996); *J. Pathol.*, Vol. 141, pp. 483-495; y *J. Pathol.*, Vol. 134, pp. 147-156.

10

Ratas de Lewis hembra fueron anestesiadas y a continuación se prepararon bolsas de aire dorsales mediante la inyección subcutánea de 10 ml de aire a través de un filtro adaptado a una jeringa de 0,45 micras estéril. Seis o 7 días después de la preparación, las bolsas de aire son inyectadas con LPS (5 µg por bolsa) suspendido en solución salina tamponada con fosfato estéril. Los compuestos para la evaluación se administran mediante sonda una hora antes o dos o más horas después de la provocación con LPS. Los contenidos de las bolsas se recogen cinco horas después de la provocación con LPS y los niveles de PGE<sub>2</sub> presentes en los fluidos de las bolsas se miden mediante un inmunoensayo enzimático. Ilustrativo de la invención, el compuesto del Ejemplo 4(j) inhibe la formación de PGE<sub>2</sub> en aproximadamente 50% en 1 mg/kg por vía oral.

15

La actividad antiinflamatoria se determina usando el ensayo del edema en la pata de la rata inducido por carragenina siguiendo una modificación del procedimiento de Offerness et ál., descrito en: *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, Lombardino, Ed., John Wiley & Sons, pp. 116-128 (1986).

20

Ratas Sprague Dawley (200-225 g) se mantienen en ayunas durante la noche y a continuación se dosifican oralmente con el compuesto disuelto en metilcelulosa al 0,5%. Después de una hora, un volumen de 0,1 ml de carragenina al 1% en solución salina se inyecta en la región subplantar de la pata trasera izquierda, lo que provoca una respuesta inflamatoria. A las tres horas después de la administración de carragenina, las ratas se someten a eutanasia y ambas patas traseras se cortan en la línea capilar de la pata y se pesan en una balanza electrónica. La cantidad de edema en la pata inflamada se determina al sustraer el peso de la pata no inflamada (derecha) del peso de la pata inflamada (izquierda). El porcentaje de inhibición por el compuesto se determina para cada animal como el porcentaje de peso de la pata ganado en comparación con el promedio del testigo.

25

El ensayo de tolerabilidad gástrica se usa para calcular la ulceración pronunciada en la rata, medida cuatro horas después de la administración oral del compuesto de prueba. La prueba se lleva a cabo como sigue:

30

Ratas Sprague Dawley macho se mantienen en ayunas durante la noche, se les administra el compuesto en vehículo de metilcelulosa al 0,5% mediante sonda y se sacrifican mediante inhalación de dióxido de carbono cuatro horas más tarde. Los estómagos se extirpan y las lesiones gástricas pronunciadas se cuentan y se miden para dar la longitud de lesión total por rata. Cada experimento contiene los siguientes grupos (5-6 ratas por grupo): testigo de vehículo, compuestos de prueba y diclofenaco como un compuesto de referencia.

35

Los datos se calculan como el número medio de úlceras en un grupo, la longitud media de las úlceras (mm) en el grupo y como el índice de ulceración (IU).

$$IU = \text{longitud media de las úlceras en un grupo} \times \text{incidencia de las úlceras}$$

donde la incidencia de las úlceras es la fracción de animales en el grupo con lesiones (100% de incidencia es 1).

Ilustrativos de la invención, los compuestos de los Ejemplos están esencialmente libres de cualquier efecto ulcerogénico gástrico a 30 mg/kg por vía oral.

5 La tolerabilidad intestinal puede determinarse al medir el efecto sobre la permeabilidad intestinal. La falta de incremento en la permeabilidad es indicativa de la tolerabilidad intestinal.

10 El método usado es una modificación de un procedimiento de Davies et ál., Pharm. Res., Vol. 11, pp. 1652-1656 (1994) y se basa en el hecho de que la excreción de <sup>51</sup>Cr-EDTA, un marcador de una pequeña permeabilidad intestinal, administrado oralmente se incrementa mediante los NSAID. A los grupos de ratas Sprague Dawley macho (≥12 por grupo) se les administra una sola dosis oral de compuesto de prueba o vehículo mediante intubación gástrica. Inmediatamente después de la dosis de compuesto, a cada rata se le administra <sup>51</sup>Cr-EDTA (5 µCi por rata) mediante intubación gástrica. Las ratas se ponen en jaulas metabólicas individuales y se les da alimento y agua a voluntad. La orina se recoge a lo largo de un período de 24 horas. Veinticuatro horas después de la administración de <sup>51</sup>Cr-EDTA, las ratas se sacrifican. Para cuantificar el efecto del compuesto sobre la permeabilidad intestinal, el <sup>51</sup>Cr-EDTA excretado medido en la orina de ratas tratadas con compuesto se compara con el <sup>51</sup>Cr-EDTA excretado medido en la orina de ratas tratadas con vehículo. La permeabilidad relativa se determina calculando la actividad presente en cada muestra de orina como un porcentaje de la dosis administrada después de corregir la radiación de fondo.

20 La actividad analgésica de los compuestos de la invención se determina usando la hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) que se mide en la rata. Cincuenta µl de CFA se inyectan en la pata trasera izquierda. Los umbrales nociceptivos se determinan antes de 24 h después de la inyección de CFA usando un aparato para presionar las patas estándar (Analgesymeter, Ugo Basile, Milán). El punto final se toma como apartamiento de la pata o esfuerzo. Los compuestos se disuelven en metilcelulosa al 0,5% y se administran oralmente, y se realizan medidas adicionales de los umbrales nociceptivos a las 1, 3 y 6 h después de la administración del fármaco. En cada experimento, grupos de 6 animales recibían bien vehículo o bien una dosis de compuesto. Los resultados se calculan como porcentaje de inversión de la hiperalgesia previa a la dosis. La dosis a la que se alcanza 30% de inhibición de la hiperalgesia previa a la dosis (D30) para cada compuesto se calcula para dar una estimación global de la potencia.

El efecto antiartrítico de los compuestos de la invención puede determinarse en la muy conocida prueba de la artritis crónica por adyuvante en la rata.

30 Los efectos oculares pueden demostrarse en métodos de ensayo oftálmicos muy conocidos. De forma similar, la actividad antitumoral puede demostrarse en pruebas antitumorales de animales muy conocidas.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención son las adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica, tópica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para inhibir la actividad de COX-2, y para el tratamiento de trastornos dependientes de COX-2, y comprenden una cantidad eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de la invención, bien solo o bien en combinación con otros agentes terapéuticos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Más particularmente, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad inhibidora de COX-2 eficaz de un compuesto inhibidor de COX-2 selectivo de la invención que está sustancialmente libre de actividad inhibidora de COX-1 y de los efectos secundarios atribuidos a la misma.

40 Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de los mismos junto con o mezclados con excipientes o portadores adecuados para la aplicación bien enteral o bien parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

45 b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal magnésica o cálcica y/o polietilenglicol; para los comprimidos además

c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, p. ej., almidones, agar, ácido alginico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

5 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de

10 Los comprimidos bien pueden revestirse con película o bien revestirse entéricamente según métodos conocidos en la técnica.

15 Formulaciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador. Ventajosamente, los portadores incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para aportar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

20 Formulaciones adecuadas para la aplicación tópica, p. ej., a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, p. ej., para el aporte mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de aporte tópico serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, p. ej., para el tratamiento del cáncer de piel, p. ej., para el uso profiláctico en cremas, lociones, pulverizaciones solares y similares. A este respecto, se apunta que los compuestos de la presente invención son capaces de absorber rayos UV en el intervalo de 290-320 nm mientras que permiten el paso de rayos bronceadores a longitudes de onda superiores. Son particularmente adecuados para el uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, muy conocidas en la

25 técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes que mejoran la tonicidad, tampones y conservantes. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica pueden prepararse, p. ej., según se describe en la Patente de EE. UU. N° 4.784.808. Las formulaciones para la administración ocular pueden prepararse, p. ej., según se describe en las Patentes de EE. UU. N° 4.829.088 y 4.960.799.

30 Los compuestos de la invención pueden usarse solos o junto con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, agentes activos adicionales adecuados para el uso con relación al tratamiento de la neoplasia (maligna y benigna) incluyen, p. ej., los agentes antineoplásicos o los agentes radioprotectores citados en la Solicitud de Patente Internacional WO 98/16227 y similares. Otros agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen agentes analgésicos, tales como NSAID, oxicodona, codeína, paracetamol, ibuprofeno, tramadol, levorfanol, propoxifeno, ketorolaco, pentazocina, meperidina y similares; relajantes musculares, p. ej. benzotiadiazoles p. ej. Sirdalud®; también agentes

35 antiagregantes plaquetarios, tales como aspirina, clopidogrel, ticlopidina y similares; también bisfosfonatos, tales como zoledronato, pamidronato, risedronato, alendronato y similares; también estatinas, tales como fluvastatina, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina y similares; también antiácidos; inhibidores de la bomba de protones, p. ej. omeprazol, esomeprazol; calcilíticos; calcitonina, p. ej. calcitonina oral; un anticuerpo anti-IL-1beta IgG1/kappa; antihipertensores, p. ej. inhibidores de ACE, bloqueadores de angiotensina II,

40 inhibidores de renina.

Junto con otro ingrediente activo, un compuesto de la invención puede administrarse bien simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, bien separadamente mediante la misma ruta de administración o una diferente, o bien conjuntamente en la misma formulación farmacéutica.

45 La dosificación de compuesto activo administrada depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, la edad y el estado individual, y de la forma de administración. Una dosificación unitaria para la administración oral a un mamífero de aproximadamente 50-70 kg puede contener entre aproximadamente 5 mg y 500 mg del ingrediente activo.

50 Se describen métodos para usar los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus composiciones farmacéuticas, en mamíferos para inhibir COX-2 y para el tratamiento de afecciones como las descritas en la presente memoria, p. ej., inflamación, dolor, artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, tumores y otros trastornos dependientes de COX-2.

Particularmente, se describe un método para inhibir selectivamente la actividad de COX-2 en un mamífero sin inhibir sustancialmente la actividad de COX-1, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad inhibidora de COX-2 eficaz de un compuesto de la invención.

Así, también se describe un método para tratar trastornos dependientes de COX-2 en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad inhibidora de COX-2 eficaz de un compuesto de la invención.

5 Más particularmente, se describe un método para tratar trastornos dependientes de COX-2 en mamíferos mientras que se eliminan sustancialmente efectos secundarios no deseables asociados con la actividad inhibidora de COX-1 que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad inhibidora de COX-2 eficaz de un compuesto inhibidor de COX-2 selectivo de la invención que está sustancialmente libre de actividad inhibidora de COX-1.

10 Más específicamente, tal método para, p. ej., tratar la artritis reumatoide, la osteoartritis, el dolor, la dismenorrea, la gota o la inflamación en mamíferos sin provocar ulceración gastrointestinal no deseable comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad correspondientemente eficaz de un compuesto de la invención.

15 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los productos intermedios y los materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, p. ej., microanálisis y características espectroscópicas, p. ej., MS, IR y NMR. Las abreviaturas y los nombres comerciales usados son los convencionales en la técnica. Son típicos los dados posteriormente

BOC: t-butoxicarbonilo

COD: ciclooctadieno

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

20 DME: 1,2-dimetoxietano

DSC: calorimetría de barrido diferencial

DMF: *N,N*-dimetilformamida

dppp: difenilfosfinopropano

EDCI: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

25 HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

LAH: hidruro de litio y aluminio

NMM: *N*-metilmorfolina

Selectfluor™: bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano

THF: tetrahidrofurano

30 TLC: cromatografía en capa fina

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Materiales de Partida de Anilina

##### A. 2,4-Dicloro-3-metilanilina

35 Se prepara 2,4-dicloro-3-metilanilina mediante la reducción de 2,4-dicloro-3-metilnitrobenzoceno según el procedimiento esbozado en Tetrahedron, Vol. 53, No. 17, p. 6145 (1997).

##### B. 2,4-Dicloro-3-etilanilina

A una solución de 2,4-dicloroanilina (42,0 g, 260 mmol) en AcOH (40,0 ml) se añade Ac<sub>2</sub>O (80 ml). La mezcla de

reacción se calienta hasta 50°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en agua de hielo (500 ml). Un sólido precipitado y la mezcla se agitan durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. El sólido se filtra y se lava con agua, hexanos y se seca al aire para dar N-(2,4-diclorofenil)acetamida.

5 A una solución de N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida (30,0 g, 147 mmol) en THF (300 ml) a -70°C se añade gota a gota (manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -60°C) n-BuLi (2,0 M en ciclohexano, 147 ml, 294 mmol). La reacción se agita entre -60 y -70°C durante 2 horas y se añade gota a gota a -70°C 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (46,2 g, 220 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 1,5 horas adicionales antes de que se añada lentamente HCl 3N (108 ml). Se deja que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua, salmuera y a continuación se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. Los disolventes se retiran y el residuo se agita en éter y hexanos (1:2, 120 ml) durante 1 hora. Un precipitado sólido se filtra para dar N-(2,4-dicloro-3-yodofenil)acetamida.

15 A una solución de N-(2,4-dicloro-3-yodofenil)acetamida (40,0 g, 121 mmol) en MeOH (100 ml) se añade HCl concentrado (50 ml). La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría y los disolventes se retiran bajo presión reducida (baño de agua por debajo de 45°C). El residuo se enfría con un baño de hielo y se añadió NaOH 3N para ajustar el pH hasta entre 9 y 10. La mezcla se extrae con éter y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los disolventes se retiraron y el residuo se purifica a través de una columna cromatográfica de desarrollo rápido con un gradiente de hexanos/éter para dar 2,4-dicloro-3-yodoanilina.

20 A una solución de 2,4-dicloro-3-yodoanilina (9,0 g, 31 mmol) en DME/agua (180 ml/60 ml) se añade complejo de viniltriboroxina-piridina (5,0 g, 20,8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 g, 62,0 mmol). La mezcla de reacción se agita y se burbujea N<sub>2</sub> durante 15 min. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,8 g, 1,6 mmol) a temperatura ambiente y se burbujea N<sub>2</sub> durante 20 min adicionales. La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C y se agita durante 18 horas, cuando la GCMS mostraba que la reacción era completa. La mezcla se filtra y se lava con éter (400 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separa y se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los disolventes se retiraron y el residuo se purifica a través de una columna cromatográfica de desarrollo rápido con un gradiente de hexanos/éter para dar 2,4-dicloro-3-vinilanilina.

30 A una solución de 2,4-dicloro-3-vinilanilina (4,9 g, 26 mmol) en EtOAc (60 ml) se añade Pd al 10%/C (0,50 g). El matraz de presión se carga con H<sub>2</sub> a 3,99 bar (55 psi) y se remueve durante 2 h. El H<sub>2</sub> en exceso se retira y la mezcla se filtra a través de un bloque de celita. El disolvente se retira y la mezcla resultante se purifica a través de una columna cromatográfica de desarrollo rápido con un gradiente de hexanos/éter para dar 2,4-dicloro-3-etilanilina.

### C. 2-Fluoro-4-metil-3-trifluoroanilina

35 A una solución de 2-fluoro-3-trifluorometilanilina (5,0 g, 28 mmol) en DMF (25 ml) se añade una solución de NBS (5,0 g, 28 mmol) en DMF (25 ml). Después de 2,5 h, la reacción se reparte entre éter y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica separada se lava dos veces con NaCl acuoso saturado reciente, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida para dar 4-bromo-2-fluoro-3-trifluorometilanilina como un aceite.

40 El bromuro anterior (10,0 g, 38,8 mmol), trimetilboroxina (4,9 g, 38,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,1 g, 116 mmol) y tetraquitrifenilfosfina de paladio (4,5 g, 3,9 mmol) se calientan bajo una atmósfera de nitrógeno. Una segunda parte alícuota de trimetilboroxina (4,9 g, 38,8 mmol) se añade para consumir el bromuro de partida. Después de 18 h, la reacción enfriada se reparte entre EtOAc y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica separada se lava con salmuera reciente (3 veces), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido (Et<sub>2</sub>O/hexanos) para dar la anilina del epígrafe.

### D. 2-Fluoro-4-etil-3-trifluoroanilina

45 La 4-bromo-2-fluoro-3-trifluorometilanilina descrita anteriormente (5,0 g, 19,4 mmol) y cloruro de tributilvinilestano (7,1 g, 20,4 mmol) se añaden a DMF anhidra (100 ml). La solución se desgasifica con N<sub>2</sub>, se añade tetraquitrifenilfosfina de paladio (1,5 g, 1,3 mmol) y la reacción se calienta a 120°C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se reparte entre Et<sub>2</sub>O y NaCl acuoso saturado. La capa etérea separada se lava con NaCl acuoso saturado reciente (2 veces), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con EtOAc al 5, a continuación al 10 y a continuación al 20% en hexanos para dar el producto deseado, 2-fluoro-3-trifluorometil-4-vinilanilina.

50 La 2-fluoro-3-trifluorometil-4-vinilanilina preparada anteriormente (4,0 g, 19,4 mmol) se disuelve en EtOH y se desgasifica con N<sub>2</sub>, y se añade Pd al 10% sobre carbón vegetal (0,5 g). La mezcla se pone en un aparato de Parr y se trata con H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La reacción se barre con N<sub>2</sub> y se filtra. El bloque filtrante se lava con EtOH reciente y los filtrados se combinan. Se añade HCl concentrado (6,5 ml) al filtrado enfriado (0°C) antes de la retirada de los materiales volátiles bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se lava con Et<sub>2</sub>O y se recoge mediante

filtración para dar hidrocloreuro de 4-etil-2-fluoro-3-trifluorometilanilina.

La anilina libre se prepara a partir de la sal de hidrocloreuro al repartir entre Et<sub>2</sub>O y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica separada se lava con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío para dar 4-etil-2-fluoro-3-trifluorometilanilina como un aceite.

#### 5 E. 4-Cloro-2-fluoro-3-metil-anilina

A ácido 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzoico (10 g, 53 mmol) se añaden CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (9,25 ml, 106 mmol). Se deja agitar la mezcla de reacción hasta que alcanza homogeneidad y a continuación se concentra a vacío. El residuo se vierte sobre una mezcla 50:50 de hielo e hidróxido amónico al 36% para proporcionar 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida.

10 La 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida preparada anteriormente se disuelve en MeOH. Se añade metóxido sódico (16,1 g, 298 mmol) y la reacción se calienta hasta reflujo. A continuación, se añade en porciones NBS (21,2 g, 119 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción se agita a reflujo 2 horas adicionales. Después de enfriar, las materias volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se diluye con EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc reciente (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a vacío para dar éster metílico de ácido N-6-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)carbámico.

15 El carbamato preparado anteriormente se disuelve en MeOH (220 ml) y agua (22 ml). Se añade hidróxido potásico (31 g, 560 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, el MeOH se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido usando EtOAc al 10% en hexano para dar 6-cloro-2-fluoro-3-metil-anilina.

20 A ácido 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzoico (10 g, 53 mmol) se añaden CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (9,25 ml, 106 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se agite hasta que alcance homogeneidad y a continuación se concentra a vacío. El residuo se vierte en una mezcla 50:50 de hielo:hidróxido amónico al 36% para proporcionar 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida.

25 La 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida preparada anteriormente se disuelve en MeOH. Se añade metóxido sódico (16,1 g, 298 mmol) y la reacción se calienta hasta reflujo. A continuación, se añade en porciones NBS (21,2 g, 119 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción se agita a reflujo 2 horas adicionales. Después de enfriar, las materias volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se diluye con EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc reciente (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a vacío para dar éster metílico de ácido N-6-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)carbámico.

30 El carbamato preparado anteriormente se disuelve en MeOH (220 ml) y agua (22 ml). Se añade hidróxido potásico (31 g, 560 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, el MeOH se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido usando EtOAc al 10% en hexano para dar 6-cloro-2-fluoro-3-metil-anilina.

#### 35 F. 4-Cloro-2-fluoro-3-etil-anilina

40 A una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (50,0 g, 344 mmol) en AcOH (30 ml) se añade Ac<sub>2</sub>O (60 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vierte en agua de hielo (500 ml) para dar un precipitado sólido. La mezcla se agita durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. El sólido se filtra y se lava con agua y hexanos y a continuación se seca al aire para dar N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida.

45 A una solución de N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida (10,0 g, 53,3 mmol) y diisopropilamina (7,5 ml, 53,3 mmol) en THF (300 ml) a -78°C se añade gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 42,6 ml, 106,6 mmol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -60°C. Después de 2 horas, se añade gota a gota yodoetano (12,4 g, 80 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1,5 horas adicionales. Se añade lentamente una solución 1 N de HCl acuoso hasta que se alcanza un pH entre 4 y 5. La mezcla se extrae con EtOAc (200 ml x 3) y las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua y salmuera y a continuación se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retira bajo presión reducida y el residuo sólido se agita en éter y hexano (1:4, 80 ml) durante 1 hora. El sólido filtrado se seca para dar N-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)acetamida.

50 A una solución de N-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)acetamida (11,0 g, 51,0 mmol) en MeOH (80 ml) se añade HCl concentrado (40 ml) antes de calentar a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retira de la reacción enfriada bajo



presión reducida manteniendo el baño de agua por debajo de 45°C. El residuo se enfría con un baño de hielo antes de que se añada una solución de NaOH 3N para ajustar el pH entre 9 y 10. La mezcla se extrae con éter y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retira y el residuo se purifica a través de una cromatografía de desarrollo rápido usando un gradiente de éter/hexanos para dar 4-cloro-3-etil-2-fluoroanilina.

5 De forma similar, se prepara:

4-cloro-3-metil-2-fluoroanilina.

#### G. 4-Cloro-2-fluoro-3-isopropilanilina

10 A una solución de N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida preparada anteriormente (12,0 g, 64 mmol) en THF (300 ml) a -78°C se añade gota a gota n-BuLi (2,0 M en ciclohexano, 64 ml, 128 mmol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se agita entre -60 y -70°C durante 2 horas y se añade gota a gota 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (20,1 g, 96 mmol) a -78°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 3 h adicionales. A continuación, una solución de HCl 1 N (200 ml) se añade lentamente a -78°C. Se deja que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y a continuación se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retira y el residuo se agita en éter y hexanos (1:2, 120 ml) durante 1 hora. El sólido se filtra para dar N-(4-cloro-2-fluoro-3-yodofenil)acetamida.

15 A una mezcla de N-(4-cloro-2-fluoro-3-yodofenil)acetamida (20,0 g, 64 mmol) en MeOH (80 ml) se añade HCl concentrado (60 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas antes del enfriamiento hasta temperatura ambiente y la retirada del disolvente bajo presión reducida mientras se mantiene el baño de agua por debajo de 45°C. El residuo se enfría con un baño de hielo y se añade una solución de NaOH 1N para ajustar el pH entre 9 y 10. La fase acuosa se extrae con éter y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retira y el residuo se purifica a través de una columna cromatográfica de desarrollo rápido con un gradiente de hexanos/éter para dar 4-cloro-2-fluoro-3-yodoanilina.

20 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-3-yodoanilina (13,5 g, 50 mmol) en DME/agua (150 ml/50 ml) se añade ácido 2-propenoborónico (6,4 g, 74,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,6 g, 150 mmol). Se burbujea nitrógeno gaseoso durante 15 min antes de que se añadiera tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,8 g, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. Se burbujea nitrógeno durante 20 minutos adicionales antes de que la mezcla de reacción se caliente hasta 80°C durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de un bloque de celita y se lava con éter (400 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separa y se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retira y el residuo se purifica a través de una columna cromatográfica de desarrollo rápido con un gradiente de hexanos/éter para dar 4-cloro-3-isopropeno-2-fluoroanilina.

25 A una solución de 4-cloro-3-isopropeno-2-fluoroanilina (4,5 g, 24,2 mmol) en EtOAc (50 ml) se añade Pd al 10%/C (0,45 g). El matraz de presión se carga con H<sub>2</sub> a 345 kPa (50 psi) y se remueve a temperatura ambiente durante 4 h. El H<sub>2</sub> en exceso se retira y la mezcla se filtra a través de un bloque de celita. El disolvente se retira y la mezcla resultante se purifica a través de una columna cromatográfica de desarrollo rápido con un gradiente de hexanos/éter para dar 4-cloro-3-isopropano-2-fluoroanilina.

35

#### Ejemplo 2

##### Materiales de Partida de Éster de Ácido 2-Yodofenilacético y Fenilacetamida

Se preparan según, p. ej., J Med Chem, Vol. 33, pp. 2358-2368 (1990), la Patente de EE. UU. Nº 6.291.523 y la Solicitud Internacional WO 99/11605, partiendo del correspondiente ácido benzoico o 2-indolinona, por ejemplo:

40 *N,N*-dimetil-5-metil-2-yodofenilacetamida;

*N,N*-dimetil-5-etil-2-yodofenilacetamida;

#### Ejemplo 3

##### *N,N*-Dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-trifluorometilanilino)fenilacético.

45 Una mezcla de *N,N*-dimetil-5-etil-2-yodofenilacetamida (2,0 g, 6,3 mmol), 2-fluorometil-3-trifluorometilanilina (2,4 g, 12,6 mmol), cobre (0,2 g, 3,2 mmol), yoduro cuproso (0,6 g, 3,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,9 g, 6,3 mmol) en xilenos (6,0 ml) se calienta a reflujo durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción en crudo se diluye con EtOAc y se filtra a través de Celite®. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido, eluyendo con hexanos, a continuación hasta mezclas de EtOAc al 25%/hexano para dar el

compuesto buscado, *N,N*-dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-triflurometilnilino)fenilacético.

Se preparan de forma similar:

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-triflurometilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-bromo-3'-trifluorometilnilino)fenilacético.

5 *N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-metilnilino)fenilacético.

10 *N,N*-Dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-metilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-etilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-etilnilino)fenilacético.

*N,N*-Dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-isopropilnilino)fenilacético.

#### Ejemplo 4

15 ***N,N*-Dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-etil-3'-trifluorometilnilino)fenilacético.**

La *N,N*-dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-bromo-3'-trifluorometilnilino)fenilacético preparada mediante el método esbozado en el ejemplo 3 (0,8 g, 1,7 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 g, 0,09 mmol) y tributilestannano de vinilo (0,6 g, 1,9 mmol) en DMF (5 ml) se calienta hasta 120°C bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriar, la reacción se divide en porciones entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica separada se lava dos veces con solución acuosa saturada reciente de NaCl. La capa de EtOAc se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido para dar *N,N*-dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-vinil-3'-trifluorometilnilino)fenilacético.

El estireno anterior se reduce bajo las condiciones esbozadas. El estireno se disuelve en *i*-PrOH y tolueno y se desgasifica durante 10 minutos. A continuación, se añaden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg, 0,07 mmol), [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (44 mg, 0,07 mmol) y dppp (27 mg, 0,07 mmol) y la reacción se calienta hasta 80°C durante la noche. La solución enfriada se concentra a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con EtOAc al 10, a continuación al 20 y a continuación al 30%/hexanos para dar la *N,N*-dimetilamida de ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-etil-3'-trifluorometilnilino)fenilacético del epígrafe.

#### Ejemplo 5

30 **5a) Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-trifluorometilnilino)fenilacético (ejemplo de referencia)**

Una solución de la *N,N*-dimetilamida de ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-trifluorometilnilino)fenilacético anterior descrita en el Ejemplo 3 (0,9 g, 2,4 mmol) en EtOH (25 ml) y NaOH 4N (12 ml) se calienta hasta 80°C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se concentra bajo presión reducida y se diluye con EtOAc enfriado con hielo. El pH de la capa acuosa se ajusta hasta 1-2 con HCl 2,5 N enfriado con hielo. La capa orgánica separada se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra hasta un sólido. El sólido se purifica mediante trituración con una mezcla de Et<sub>2</sub>O/hexano para dar el ácido del epígrafe, ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-trifluorometilnilino)fenilacético.

MS *m/z* 356 (ES<sup>+</sup>), 354 (ES<sup>-</sup>)

CHN encontrado C 60,47, H 4,47, N 3,73

Se preparan de forma similar:

## ES 2 386 989 T3

- 5b) Ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-metil-3'-triflurometilnilino)fenilacético. (ejemplo de referencia)
- MS m/z 342 (ES<sup>+</sup>), 340 (ES<sup>-</sup>)
- CHN encontrado C 59,56, H 4,36, N 3,91
- 5c) Ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-etil-3'-triflurometilnilino)fenilacético. (ejemplo de referencia)
- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,63 - 2,70 (m, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 6,87 (t, J=8,6 Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H).
- MS m/z 356 (ES<sup>+</sup>), 354 (ES<sup>-</sup>)
- 5d) Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-etil-3'-triflurometilnilino)fenilacético (ejemplo de referencia)
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,26 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 2,59 (q, J=7,5 Hz, 2 H), 2,89 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 3,75 (d, J=22,7 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=22,7 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,50 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H).
- MS m/z 370 (ES<sup>+</sup>), 368 (ES<sup>-</sup>)
- 5e) Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético.
- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 6,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,07 - 7,22 (m, 4 H), 12,46 (s, 1 H)
- MS m/z 324, 326, 328 (ES<sup>+</sup>), 322, 324, 326 (ES<sup>-</sup>)
- 5f) Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético.
- MS m/z 338, 340, 342 (ES<sup>+</sup>), 336, 338, 340 (ES<sup>-</sup>)
- 20 CHN encontrado C 59,97, H 4,71, N 4,12
- 5g) Ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilnilino)fenilacético.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,88 (q, J=7,5 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 6,52 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 12,49 (s. an., 1 H)
- CHN encontrado C 60,53, H 5,19, N 3,98
- 25 5h) Ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilnilino)fenilacético.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 - 1,22 (m, 6 H), 2,52 - 2,63 (m, 4 H), 2,88 (q, J=7,5 Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 6,55 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 12,50 (s. an., 1 H)
- CHN encontrado C 61,39, H 5,22, N 4,24
- 5i) Ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-metilnilino)fenilacético.
- 30 MS m/z 308 (ES<sup>+</sup>), 306 (ES<sup>-</sup>)
- CHN encontrado C 62,16, H 4,79, N 4,49
- 5j) Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-metilnilino)fenilacético.
- MS m/z 322 (ES<sup>+</sup>), 320 (ES<sup>-</sup>)
- CHN encontrado C 63,20, H 5,22, N 4,32

5k) Ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-etilnilino)fenilacético.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,15 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,72 (qd, J=7,5, 2,1 Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 6,55 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 6,98 - 7,07 (m, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 7,30 (s. an., 1 H), 12,35 (s. an., 1 H)

MS m/z 322 (ES<sup>+</sup>), 320 (ES<sup>-</sup>)

5 CHN encontrado C 63,54, H 5,28, N 4,38

5l) Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-etilnilino)fenilacético.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 - 1,20 (m, 6 H), 2,57 (q, J=7,7 Hz, 2 H), 2,68 - 2,76 (m, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 6,58 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H)

10 CHN encontrado C 64,20, H 5,61, N 4,37

5m) Ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-3'-isopropilnilino)fenilacético.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,23 (t, J=7,7 Hz, 3 H), 1,37 (dd, J=7,0, 1,3 Hz, 6 H), 2,62 (q, J=7,7 Hz, 2 H), 3,46 - 3,60 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 6,72 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 2 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

15 CHN encontrado C 65,08, H 6,16, N 3,84

## Ejemplo 6

### 6a) Sal de dietilamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético

Una suspensión de 600 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético (1,85 mmoles) en 6 ml de terc-butil-metil-éter (TBME) se calienta hasta 40°C. Se añaden gota a gota 137 mg de dietilamina (1,85 mmoles). La solución ligeramente turbia resultante se clarifica mediante filtración en caliente a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se enjuaga con 2 ml de TBME de 40°C. Se deja que el filtrado se enfríe lentamente.

La solución se siembra a 30°C y tiene lugar la cristalización. La suspensión se agita durante alrededor de 15 h a temperatura ambiente y a continuación durante 2 h a 0°C. La suspensión se filtra y la torta filtrante se lava con 4,5 ml de TBME de 0°C. Los cristales se secan durante 4 h a 50°C y alrededor de 10 mbar para proporcionar un polvo blanco, p. f. 115-116°C.

### 6b) 5-Metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacetato sódico

Una suspensión de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético (1,23 mmoles) en 4 ml de acetona se calienta hasta 50°C. La solución casi transparente resultante se clarifica mediante filtración en caliente a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se enjuaga con 2 ml de acetona de 50°C. Se añaden a 50°C 165 mg de solución acuosa de hidróxido sódico al 30% (1,23 mmoles). Se deja que la solución se enfríe hasta temp. ambiente y se siembra a alrededor de 25°C. A continuación, la cristalización tiene lugar muy lentamente. La suspensión se agita durante alrededor de 15 h a temperatura ambiente y a continuación durante 2 h a 0°C. Después de la filtración solo se obtenían 97 mg de cristales húmedos. Los cristales y las aguas madres se combinan y se añaden gota a gota bajo agitación 6 ml de acetato de isopropilo. La suspensión espesa se filtra y el sólido se lava con acetato de isopropilo. La sal se seca en primer lugar durante 2 h a 50°C / alrededor de 10 mbar y a continuación durante 16 h a 80°C y alrededor de 10 mbar para proporcionar la sal como un polvo blanco, p. f. 254-255°C.

Ensayo de agua: 2,31% m/m

### 6c) Sal de trometamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético

Una suspensión de 1,30 g de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilnilino)fenilacético (4,01 mmoles) en 13 ml de acetona se calienta hasta 55°C.

La solución casi transparente resultante se clarifica mediante filtración en caliente a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se enjuaga con 2,6 ml de acetona de 50°C. Una solución de 0,487 g de trometamina (base de Trisma) (4,01 mmoles) en 1 ml de agua se añade gota a gota a 50°C. El embudo de goteo se enjuaga con 0,5 ml de agua. Se deja que la solución se enfríe hasta temp. ambiente y se siembra a alrededor de 40°C. Tiene lugar

cristalización. La suspensión se agita a alrededor de 15 h a temperatura ambiente y a continuación durante 2 h a 0°C. La lechada se filtra y el sólido se lava con 6 ml de acetona. La sal se seca en primer lugar durante 2 h a 50°C / alrededor de 10 mbar y a continuación durante 16 h a 80°C y alrededor de 10 mbar para proporcionar la sal como un polvo blanco, p. f. 156-157°C, DSC 162,0°C, entalpía de fusión 132 J/g.

5

Principales picos de difracción de rayos X:

Ángulo 2-Theta °	valor de d angstroms	Conteo de Intensidad	Intensidad %
4,371	20,19907	360	66,7
13,276	6,66382	525	97,2
13,719	6,44934	312	57,8
14,443	6,12802	316	58,5
14,943	5,9239	356	65,9
15,663	5,65321	318	58,9
16,948	5,22734	403	74,6
17,739	4,99598	304	56,3
22,832	3,89177	464	85,9
23,707	3,75003	389	72
24,877	3,57629	323	59,8
25,868	3,44143	217	40,2
26,596	3,34886	540	100

#### 6d) Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato cálcico

Una suspensión de 1,30 g de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (4,01 mmoles) en 13 ml de acetona se calienta hasta 55°C. Se añaden 0,535 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 30% (4,01 mmoles). La solución casi transparente resultante se clarifica mediante filtración a 50°C a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se enjuaga con 3,9 ml de acetona de 50°C. A continuación, se añade gota a gota a 50°C una solución de 0,51 g de cloruro cálcico (4,41 mmoles) en 1 ml de agua. El embudo de goteo se enjuaga con 0,5 ml de agua. La suspensión espesa resultante se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se añaden 7 ml de agua adicionales a 25°C. La mezcla se agita a t. a. durante 1 h y se filtra. La torta filtrante se lava con 20 ml de acetona/ agua 2:1 v/v y a continuación con 5 ml de acetona el cristalizado se seca durante 2 h a 50°C / alrededor de 10 mbar y a continuación durante 16 h a 80°C y alrededor de 10 mbar. Como la sal todavía está contaminada con algo de cloruro sódico los cristales se suspenden en 13,5 ml de agua y 1,5 ml de acetona y la suspensión se agita durante 1 h a t. a. Después de la filtración la torta filtrante se lava con 8 ml de agua/acetona 9:1 v/v en 4 porciones. La sal se seca en primer lugar durante 2 h a 50°C / alrededor de 10 mbar y a continuación durante 16 h a 80°C y alrededor de 10 mbar para proporcionar un polvo blanco, p. f. 278-279°C, DSC 147,1 / 224,2°C, entalpía de fusión 121 / 2 J/g.

Ensayo de agua: 2,63% m/m

Principales picos de difracción de rayos X:

Ángulo 2-Theta °	valor de d angstroms	Intensidad %
6,273	14,07919	100
10,622	8,32204	30,7
11,106	7,96028	34,8
13,38	6,61206	33,7
14,348	6,16798	25,5
16,473	5,37693	48,2
18,634	4,75806	29,2
21,394	4,15001	34,7
23,887	3,72226	27,8
24,498	3,63067	23,5
25,395	3,5045	19

#### 6e) Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de lisina

Una suspensión de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (1,23 mmoles) en 4 ml de acetona se calienta hasta 50°C. La solución casi transparente resultante se clarifica mediante filtración en caliente a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se enjuaga con 4 ml de acetona de 50°C. Se añade gota a gota una solución de 184 mg de lisina (1,23 mmoles) en 1 ml agua. La suspensión espesa resultante se mantiene durante 30 min. a 50°C y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agita adicionalmente a alrededor de 25°C durante la noche y se filtra. La torta filtrante se lava con 6 ml de acetona. Los cristales se secan en primer lugar durante 2 h a 50°C / alrededor de 10 mbar y a continuación durante 16 h a 80°C y alrededor de 10 mbar para proporcionar un polvo blanco, p. f. 162-163°C.

Ensayo de agua: 3,80% m/m

#### 6f) Monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de colina

Una suspensión de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (1,23 mmoles) en 4 ml de acetona se calienta hasta 50°C. Se añaden 305 mg de solución de colina al 50% en agua (1,23 mmoles). La solución casi transparente resultante se clarifica mediante filtración en caliente a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se enjuaga con 2 ml de acetona de 50°C. 6 ml de terc-butil-metil-éter (TBME) se añaden lentamente a 40°C al filtrado. La solución ligeramente turbia se deja enfriar y se siembra a 25°C. A continuación, la cristalización tiene lugar muy lentamente. La mezcla se agita durante la noche a t. a. Después de 16 h, se añaden gota a gota 12 ml de TBME adicionales. La suspensión espesa se agita adicionalmente durante 2 h a 25°C y se filtra.

El sólido se lava con 6 ml de TBME/acetona 9/1 v/v y se seca durante 4 h a 50°C y alrededor de 10 mbar para proporcionar un polvo blanco, p. f. 105-106°C. Ensayo de agua: 4,55 % m/m

#### 6g) 5-Metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato potásico

Una suspensión de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético (15,42 mmoles) en acetona se calienta hasta la temperatura de reflujo y se deja agitar durante 10 min a alrededor de 55°C. La solución resultante se enfría ligeramente hasta 50°C y se filtra en caliente sobre filtro de fibra de vidrio Whatman. El filtro se lava con acetona a 50°C. el filtrado se calienta hasta 50°C y se añade gota a gota una mezcla de hidróxido potásico al 45% (14,65 mmoles) (0,95 eq.) y agua durante alrededor de 15 min. El embudo de goteo se enjuaga con agua y acetona. La suspensión resultante se agita a 50°C durante 30 min. A continuación, la lechada se deja enfriar hasta 25°C durante alrededor de 2 horas. La suspensión se agita durante la noche a temperatura ambiente y se filtra. La torta filtrante se

## ES 2 386 989 T3

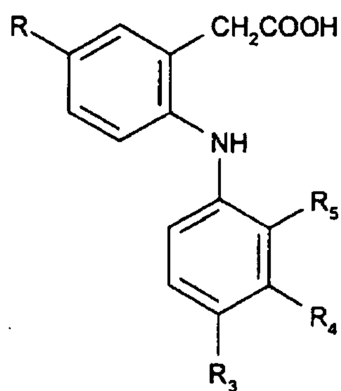
lava en tres porciones. Los cristales se secan en primer lugar durante 3 h a 50°C / 10 mbar y a continuación adicionalmente durante 17 h a 80°C / 10 mbar para proporcionar un polvo blanco, p. f. 315-317°C., 326, 9°C, entalpía de fusión 29 J/g.

Principales picos de difracción de rayos X:

Ángulo 2-Theta °	valor de d angstroms	Intensidad %
6,263	14,10146	100
10,932	8,08664	38,2
12,602	7,01831	24,7
13,614	6,49915	25,2
14,689	6,02592	22,6
16,669	5,31402	26,9
18,904	4,69055	31,7
21,442	4,14078	14,9
21,958	4,04458	17,3
22,829	3,89219	15,7
24,24	3,66874	22,6
26,114	3,40963	25,8
26,698	3,33632	36,4
26,988	3,30112	19,8
28,026	3,1812	33,1
29,173	3,05867	13,8

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en el que

5 R es metilo o etilo;

R<sub>3</sub> es halo;

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> es halo;

estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en R<sub>4</sub> mencionado anteriormente opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo;

10 sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>4</sub> es metilo o etilo.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de cloro y flúor.

15 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose el compuesto de los siguientes:

ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-3'-metil-4'-cloroanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-3'-metil-4'-cloroanilino)fenilacético

20 ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-3'-etil-4'-cloroanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-3'-etil-4'-cloroanilino)fenilacético

ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético

ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-3'-etilanilino)fenilacético y

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-3'-isopropil-4'-cloroanilino)fenilacético;



o una de sus sales.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del grupo que consiste en sal de dietilamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato sódico

5 sal de trometamina de ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacético

monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato cálcico

monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de lisina y

monohidrato de 5-metil-2-(2',4'-dicloro-3'-metilanilino)fenilacetato de colina.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la dismenorrea, el dolor, los tumores o la inflamación.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la dismenorrea, el dolor, los tumores o la inflamación.

15 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto farmacológicamente activo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con otros agentes terapéuticos y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.