

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 179**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2006 E 06741360 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **26.12.2007 EP 1869031**

54 Título: **Derivados de cumarina sustituidas con tiadiazol y su uso como inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno**

30 Prioridad:

23.03.2005 US 664317 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.01.2013

73 Titular/es:

**MERCK CANADA INC. (100.0%)
16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, QC H9H 3L1, CA**

72 Inventor/es:

**BLOUIN, MARC;
GRIMM, ERICH, L.;
GAREAU, YVES;
GAGNON, MARC;
JUTEAU, HELENE;
LALIBERTE, SEBASTIEN;
MACKAY, BRUCE y
FRIESEN, RICHARD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 179 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 cumarina sustituidos con tiadiazol y su uso como inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno

Campo de la invención

La presente invención implica nuevos compuestos que son útiles como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos.

5 **Antecedentes de la invención**

La inhibición de la síntesis de leucotrienos ha sido un área activa de investigación farmacéutica durante muchos años. Los leucotrienos constituyen un grupo de hormonas que actúan localmente, producidos en los organismos vivos a partir de ácido araquidónico. Los leucotrienos son potentes mediadores contráctiles e inflamatorios derivados de la oxigenación enzimática de ácido araquidónico por medio de 5-lipoxigenasa. Una clase de inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos son los conocidos por actuar a través de la inhibición de 5-lipoxigenasa (5-LO)

Los leucotrienos principales son Leucotrieno B₄ (abreviado como LTB₄), LTC₄, LTD₄ y LTE₄. La biosíntesis de estos leucotrienos comienza con la acción de la enzima 5-lipoxigenasa sobre ácido araquidónico para producir el epóxido conocido como Leucotrieno A₄ (LTA₄), que es convertido en los otros leucotrienos por medio de etapas enzimáticas posteriores. Otros detalles de la biosíntesis así como también del metabolismo de los leucotrienos se encuentran en el libro Leukotrienes and Lipoxygenases, ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989). Las acciones de los leucotrienos en los organismos vivos y su contribución a diferentes estados de enfermedad también se discuten en el libro de Rokach.

En general, los inhibidores de 5-LO han sido demandados para el tratamiento de la rinitis alérgica, asma y afecciones inflamatorias incluyendo artritis. Un ejemplo de un inhibidor de 5-LO es el fármaco comercializado zileuton (ZYLOFT®), que está indicado para el tratamiento del asma. Más recientemente, se ha informado que la 5-LO puede ser un importante agente de contribución al procedimiento aterogénico; véase Mehrabian, M et al., Circulation Research, 26 de julio de 2002, 91(2):120-126.

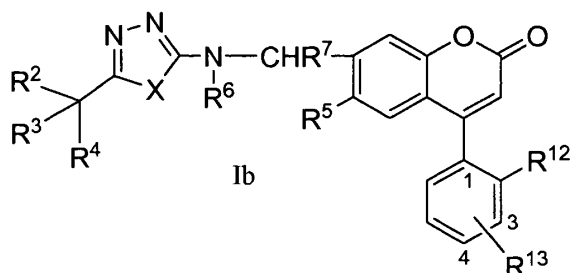
El documento WO-A-04108720 (Merck Frosst Canada & Co) divulga derivados de cumarona que contienen un anillo de tiazol y un engarce de azufre opcionalmente oxidado como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos.

25 El documento US-A-5552437 (Merck Frosst Canada, Inc.) divulga derivados de cumarona que contienen un anillo de tiadiazol u oxadiazol y un engarce OCH₂, C₂O, S, S(O) o S(O)₂ como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos.

A pesar de los avances terapéuticos significativos en el tratamiento y la prevención de las condiciones afectadas por la inhibición 5-LO, se requieren otras opciones de tratamiento. La presente invención aborda la necesidad de proporcionar inhibidores 5-LO que sean útiles para inhibir la biosíntesis de leucotrienos.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib que son inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, procedimientos para su preparación, y formulaciones farmacéuticas para el uso de estos compuestos en mamíferos, especialmente en humanos.



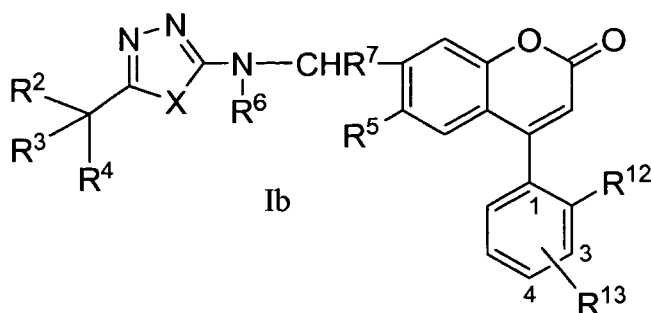
35 Los compuestos de Fórmula Ib son útiles como agentes farmacéuticos para ralentizar o modificar la aterogénesis. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles como procedimiento para tratar aterosclerosis, que incluye modificar o ralentizar la progresión de la enfermedad aterosclerótica una vez que resulta clínicamente evidente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ib a un paciente que necesita dicho tratamiento. También los compuestos de la invención resultan útiles en procedimientos para evitar o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y episodios de la enfermedad aterosclerótica, que comprenden administrar una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ib a un paciente que se encuentre en riesgo de desarrollar aterosclerosis o que presente un episodio de enfermedad aterosclerótica.

De manera adicional, los compuestos de Fórmula Ib se pueden usar como anti-asmáticos, anti-alérgicos, anti-inflamatorios y agentes citoprotectores. Son útiles en el tratamiento de angina, espasmo cerebral, nefritis glomerular, hepatitis, endotoxemia, uveitis y rechazo de alotrasplante.

- 5 La presente invención además proporciona combinaciones de un compuesto de Fórmula Ib en combinación con otros agentes terapéuticamente eficaces. Realizaciones adicionales resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Los nuevos inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos de la presente invención son compuestos de Fórmula estructural Ib



10 y sus sales y solvatos aceptables farmacéuticamente, en la que:

X está seleccionado entre -O- y -S-;

R² está seleccionado entre el grupo constituido por H, -OH, -F, -alquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₃ y -OC(O)alquilo C₁₋₃;

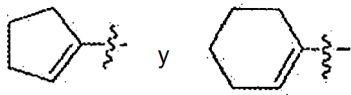
- 15 **R³** está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más de flúor, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitarse a, -perfluoroalquilo C₁₋₆, tal como -CF₃ y -CF₂F₃, -alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, -alqueno C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalqueno C₅₋₇ y -Z;

- 20 **R⁴** está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más de flúor, incluyendo, pero sin limitarse a, perfluoroalquilo C₁₋₆, tal como -CF₃ y -CF₂CF₃, -alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, -alqueno C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalqueno C₅₋₇ y -Z;

o **R³** y **R⁴** juntos, representan oxo;

o **R³** y **R⁴** están unidos junto con el carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo seleccionado entre el grupo constituido por un anillo -cicloalquilo C₃₋₆ y un anillo cicloalqueno C₅₋₇, con la condición de que cuando **R³** y **R⁴** estén unidos junto con el carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo -cicloalqueno C₅₋₇, no existe doble enlace en la posición C-1 del anillo;

- 25 o **R²**, **R³** y **R⁴** están unidos junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo cicloalqueno seleccionado entre;



30 **R⁵** se encuentra ausente o es un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y halo;

R⁶ está seleccionado entre el grupo constituido por (a) -H, (b) -alquilo C₁₋₄, (c) -(O)alquilo C₁₋₄, y (d) -C(O) fenilo sustituido de manera opcional con -alquilo C₁₋₄;

- 35 **R⁷** está seleccionado entre el grupo constituido por (a) -H, (b) -alquilo C₁₋₄, (c) -cicloalquilo C₃₋₆, (d) fenilo opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de forma independiente en cada aparición entre el grupo constituido por -alquilo C₁₋₄, -F y -Cl, y (e) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno;

R⁸ es seleccionado entre el grupo constituido por -H y -alquilo C₁₋₄;

- 40 **R⁹** es seleccionado entre el grupo constituido por COOR¹, -C(O)H, -CN, CR¹R¹OH, -OR¹, -S-alquilo C₁₋₆ y -S-cicloalquilo C₃₋₆;

R¹⁰ está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -COOR¹;

R¹¹ está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

Z está seleccionado entre el grupo constituido por

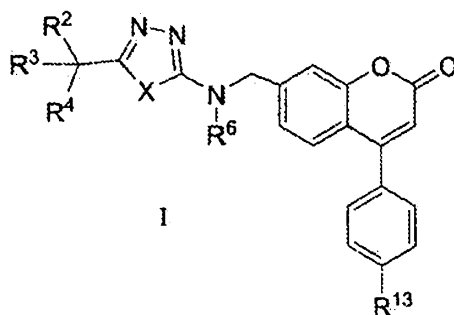
- (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
 (b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno o cuatro átomos de nitrógeno,
 (c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno; (d) fenilo, y
 (e) $-\text{CH}_2$ -fenilo y $-\text{CH}_2$ -dioxolanilo,

y encontrándose Z opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionada de forma independiente en cada aparición entre el grupo constituido por (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más de halo, incluyendo, por ejemplo, $-\text{CF}_3$, (iv) -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más de halo, (v) -Ocicloalquilo C_{3-6} , (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) -CN y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^{12} está seleccionado entre el grupo constituido por -H y -F; y

R^{13} se encuentra ausente o es un sustituyente en la posición -3 o -4 y está seleccionado entre el grupo constituido por (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilo C_{1-3} sustituido de manera opcional con uno o más de halo, incluyendo, por ejemplo, $-\text{CF}_3$, (iv) -Oalquilo C_{1-3} sustituido de manera opcional con uno o más de halo, incluyendo, por ejemplo, $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$ (v) -Ocicloalquilo C_{3-6} , (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) -CN y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$. En una clase de la presente realización, R^{13} está seleccionado entre el grupo constituido por -F, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, -CN, $-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$ y en una sub-clase, R^{13} es -F.

En otra clase de la presente realización están compuestos dentro del alcance de la Fórmula Ib que presentan la siguiente Fórmula estructural I:



y sus sales, ésteres y solvatos aceptables farmacéuticamente, en los que las variables presentes en la Fórmula I son como se definen para la Fórmula Ib.

En una subclase Y es $\text{NR}^6\text{-CH}_2$.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmula 1b y 1, en las que R^2 está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -OH, -F, -alquilo C_{1-3} , $-\text{OCH}_3$ y $-\text{OC(O)CH}_3$. En una clase de la presente realización, R^2 es seleccionado entre H y más particularmente es -OH.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmula Ib y I en las que R^3 está seleccionado entre el grupo constituido por H, -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} sustituido con uno más flúor, -cicloalquilo C_{3-6} y fenilo. En una clase de la presente realización, R^3 está seleccionado entre $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, -alquilo C_{1-6} sustituido con un flúor en particular $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{F}_3$ y ciclopropilo.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmulas Ib y I, en las que R^4 es seleccionado entre el grupo constituido por -H, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más flúor, -alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y -cicloalquilo C_{3-6} . En una clase de la presente realización, R^4 está seleccionado entre $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, -alquilo C_{1-2} sustituido con un flúor, en particular $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{F}_3$, -ciclopropilo y $-\text{CH}_2\text{COOalquilo C}_{1-4}$.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmula Ib y I en las que R^3 y R^4 juntos representan oxo, o R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual se encuentran unidos representan un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmula Ib, en la que R^5 es seleccionado entre -H, $-\text{CH}_3$, -F y -Cl. En una clase de la presente realización, R^5 es seleccionado entre -H y $-\text{CH}_3$.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmula Ib, en la que R^6 es seleccionado entre el grupo constituido por -H, CH_3 y $-\text{COCH}_3$. En una clase de la presente realización R^6 es -H.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmula Ib, en la que R^7 es seleccionado entre el grupo constituido por -H y -alquilo C_{1-4} . En una subclase de la presente realización R^7 es -H.

En otra realización de la presente invención son compuestos de las Fórmulas Ib y I en las que R^9 es COOR^1 y en

particular -COOalquilo C₁₋₆.

En otra realización de la presente invención son compuestos de las Fórmulas Ib y I en las que R¹⁰ es seleccionado entre -H y -alquilo C₁₋₆.

5 En otra realización de la presente invención son compuestos de las Fórmulas IB y I en las que R¹¹ es seleccionado entre -H y -alquilo C₁₋₆.

En otra realización de la presente invención son compuestos de Fórmulas Ib y I en las que Z se encuentra no sustituido, mono- o di-sustituido como se describe en la Fórmula Ib y es seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, bencilo, piridinilo, tiazolilo, dioxolanilo y tetrazolilo. En una clase de la presente realización, Z es no sustituido, mono- o di-sustituido y es seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, piridinilo y tiazolilo.

10 Los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:

4-(4-fluorofenil)-7-([5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il](isopropil)aminometil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 506; preparada de acuerdo con los procedimientos A y D;

4-(4-fluorofenil)-7-([5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-6-metil-2H-cromen-2-ona; M+1 = 478; preparada de acuerdo con los procedimientos C, A y B;

15 N-([4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil)-N-{5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-il}acetamida; M+1 = 506; preparada de acuerdo con los procedimientos B y A;

4-(4-fluorofenil)-7-([5-(1-hidroxi-1-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 458; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

20 4-(4-fluorofenil)-7-([5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 504; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-([5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 450; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il](metil)amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 478; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

25 4-(4-fluorofenil)-7-([5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 450; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

3-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2-oxo-2H-cromen-4-il}benzonitrilo; M+1 = 471; preparado de acuerdo con los procedimientos A y B;

30 4-(4-fluorofenil)-7-([5-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 500; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-([5-(1-hidroxiciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 422; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

35 (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-([5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; (M+1 = 464; isómero-(R) en DMSO-d₆: 8,57 (t, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (t aparente, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,53 (s, 1), 4,55 (d, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 0,91 (t, 3H); preparado de acuerdo con los procedimientos A y B y separación en CHIRAL PAK AD eluyendo lentamente;

40 (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 464; isómero-(S) en acetona-d₆: 7,70-7,65 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,39 (t aparente, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,10 (s a, 1H), 4,73 (d, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 0,97 (t, 3H); preparada de acuerdo con los procedimientos A y B, y separando en CHIRAL PAK AD eluyendo rápidamente;

6-cloro-4-(4-fluorofenil)-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 498; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 482 para el racemato; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

45 4-(4-fluorofenil)-7-([5-[hidroxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 444; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 442; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-([5-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 410; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

50 7-([5-(1-etilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 408; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

4-[3-(difluorometoxi)fenil]-7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 472; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

55 4-(4-fluorofenil)-7-([1-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 464 (racémica), preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;

(+)-4-(4-fluorofenil)-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 464; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B y separación en CHIRAL PAK AD eluyendo lentamente, véase ejemplo 7;

60 (-)-4-(4-fluorofenil)-7-([5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 464; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B y separación en CHIRAL PAK AD eluyendo rápidamente, véase ejemplo 7;

- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2H-cromen-2-ona; M+1 = 490; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 6-cloro-7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona; M+1 = 440; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 5 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(3-metilfenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 420; preparada de acuerdo con los procedimientos C y B;
- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}etil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 438; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 10 7-({[5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 426; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 7-({[5-(1-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluororofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 392; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 7-({[5-(1-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il]aminometil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 406; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 15 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il](metil)amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 438; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(3-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 424; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 20 4-(2,4-difluorofenil)-7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona; M-1 = 440; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(3-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 436; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino} metil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 436; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 25 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona; M+1 = 406; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 448; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- 30 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 424; preparada de acuerdo con los procedimientos A y B;
- N-[5-(1-etil)-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-([4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil)acetamida; M+1 = 466; preparada de acuerdo con el procedimiento A;
- 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M+1 = 440; preparada de acuerdo con los procedimientos B y D;
- 35 7-({[5-(1-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il]aminometil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M-1 = 408; preparada de acuerdo con el procedimiento B;

y las sales aceptables farmacéuticamente; y solvatos de los mismos, cuando resulte apropiado.

- 40 La expresión "sales aceptables farmacéuticamente" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas aceptables farmacéuticamente, tales como por ejemplo, un sal de sodio que se puede preparar usando NaOH.

- Algunos de los productos descritos en el presente documento contienen uno o más centros (quirales) asimétricos y, de este modo, pueden existir como mezcla racémica e isómeros ópticos incluyen mezclas enantio-enriquecidas, enantiómeros sencillos, diastereoisómeros y mezclas de diastereoisómeros. Se entiende que la presente invención comprende todos los citados enantiómeros posibles y diastereoisómeros así como también su formas sustancialmente puras y enantioméricamente puras, racémicas y resueltas, y sus sales aceptables farmacéuticamente. Además, algunos de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y, como tal, se pretende que queden incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o con disolventes orgánicos comunes. Dichos solvatos e hidratos quedan de igual forma englobados dentro del alcance de la presente invención. Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlace olefínicos. La invención incluye isómeros geométricos tanto E como Z.

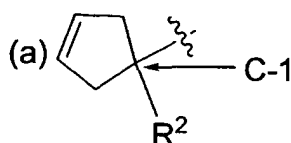
- Los compuestos de la presente invención se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada en disolventes apropiados, por ejemplo, cloruro de metileno/hexanos o EtOAC/hexanos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. Se puede determinar la estereoquímica absoluta por medio de cristalografía de rayos-X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se someten a derivatización, si es necesario, con un reactivo que contenga un centro estereogénico de configuración conocida. De manera alternativa, se puede obtener cualquier estereoisómero del compuesto de la presente invención por medio de síntesis específica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

- 60 Según se usa en el presente documento, se pretende que "alquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada que tienen un número específico de átomos de

carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (Pr), n-butilo (Bu), n-pentilo, n-hexilo y sus isómeros tales como isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), sectubilo (s-Bu), tercbutilo (t-Bu), isopentilo, isohexilo y similares.

El término "alquenilo C₂₋₆" según se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de 2-6 carbonos lineal o ramificada con un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitarse a, vinilo (-CH=CH₂), alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares. El término "cicloalquenilo C₅₋₇" según se usa en el presente documento significa un anillo monocíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo con un doble enlace carbono-carbono.

Dentro de la definición de las variables anteriores, R³ y R⁴ pueden estar unidos junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo de cicloalquenilo C₅₋₇ en el que no existe doble enlace en la posición C1 del anillo. Se pretende que la posición C1 del anillo sea el carbono de anillo en el anillo cicloalquenilo esté unido al anillo de oxadiazolilo o anillo tiadiazolilo del núcleo en las fórmulas estructurales genéricas mostradas en el presente documento. En la presente situación, C1 también puede estar unido a R². Esto se ilustra a continuación usando el ejemplo en el que R³ y R⁴ están unidos junto con el carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo 3,4-ciclopentenilo, véase (a):

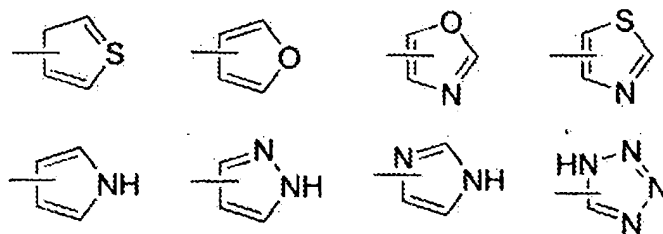


La expresión "sustituido de manera opcional" significa "no sustituido o sustituido" y, por tanto, las fórmulas estructurales genéricas descritas en el presente documento engloban compuestos que contienen el sustituyente opcional especificado así como también compuestos que no contienen el sustituyente opcional. Por ejemplo, la frase "-C(O)fenilo sustituido de manera opcional con alquilo C₁₋₄" engloba -C(O)fenil no sustituido y -C(O)fenilo sustituido con alquilo C₁₋₄. Cada variable se define de manera independiente en cada momento en que aparece dentro de las definiciones de fórmula estructural genérica. Por ejemplo, cuando R⁹ es -CR¹R¹OH, R¹ se escoge de manera independiente en cada aparición y cada R¹ puede ser igual o diferente.

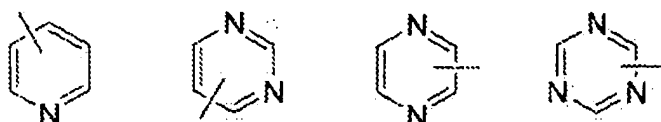
Se pretende que el uso del término "sustituido" englobe mono- y poli-sustitución del resto especificado, a menos que se especifique lo contrario. Un resto mono-sustituido tiene un sustituyente, mientras que un resto poli-sustituido presenta más de un sustituyente en el que cada átomo de carbono, así como el heteroátomo tal como nitrógeno si se encuentra presente, que se encuentran disponible para sustitución en el resto puede ser sustituido de manera independiente, mono- o poli-sustituido, lo que da lugar a la creación de una estructura estable. Por ejemplo "alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional con flúor" incluye -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃.

Se entiende que los términos "halo" o "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, a menos que se afirme lo contrario. Se prefieren flúor y cloro, y flúor es el más preferido.

Ejemplos de anillos aromáticos de 5 miembros dentro de la definición de Z incluyen, pero sin limitarse a, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y tetrazolilo, representados por medio de las fórmulas estructurales siguientes:



Ejemplos de anillos aromáticos de 6 miembros formados por carbono y uno, dos o tres de -N- dentro de la definición de Z incluyen, pero sin limitarse a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo representados por medio de las fórmulas estructurales siguientes:



La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la biosíntesis de leucotrienos les convierte en útiles para evitar o revertir los síntomas inducidos por leucotrienos en humanos. Esta inhibición de la biosíntesis de leucotrienos en mamíferos indica que los compuestos y sus composiciones farmacéuticas resulta útiles para tratar, evitar o mejorar la aterosclerosis en mamíferos, y especialmente en humanos. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la aterosclerosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesita dicho tratamiento. Se divulga un procedimiento para evitar o reducir el riesgo de desarrollo de aterosclerosis, que comprende administrar una cantidad eficaz profilácticamente de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesita dicho tratamiento. La aterosclerosis se caracteriza por la deposición de placas ateromatosas que contienen colesterol y lípidos sobre la capa más interna de las paredes de las arterias de tamaño medio y grande. La aterosclerosis engloba enfermedades vasculares y trastornos reconocidos y comprendidos por los facultativos que ejercen la práctica en los campos correspondientes de la medicina. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas incluyen restenosis que surge tras los procedimientos de revascularización, cardiomiopatía coronaria (también conocida como arteropatía coronaria o cardiomiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular que incluye demencia con multi-infartos y enfermedad de los vasos periféricos que incluye disfunción eréctil, son todas manifestaciones de aterosclerosis y, por tanto, quedan englobadas por el término "aterosclerosis" y la expresión "enfermedad aterosclerótica".

Se puede administrar un compuesto de la presente invención para evitar o reducir el riesgo de aparición, o recurrencia cuando existe el potencial, de episodio de cardiomiopatía coronaria (CPC), episodio cerebrovascular y/o claudicación intermitente. Se pretende que los episodios de enfermedad cardíaca coronaria incluyen muerte por CPC, infarto de miocardio (es decir, ataque al corazón) y procedimientos de revascularización coronaria. Se pretende que los episodios cerebrovasculares incluyan accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (también conocido como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de la enfermedad de los vasos periféricos. Se pretende que la expresión "episodio de enfermedad aterosclerótica" según se usa en la presente memoria englobe episodios de enfermedad cardíaca coronaria, episodios cerebrovasculares y claudicación intermitente. Se pretende que las personas que previamente han experimentado uno o más episodios no fatales de enfermedad aterosclerótica sean aquellos para los cuales existe un potencial de recurrencia de dichos episodios.

Por consiguiente, se divulga un procedimiento para evitar o reducir el riesgo de la primera aparición o apariciones sucesivas de un episodio de enfermedad aterosclerótica que comprende la administración de una cantidad eficaz profilácticamente de un compuesto de la presente invención a un paciente que presente riesgo de dicho episodio. El paciente puede presentar ya la enfermedad aterosclerótica en el momento de la administración, o puede presentar riesgo de desarrollarla.

El procedimiento sirve para presentar o ralentizar una nueva lesión aterosclerótica o formación de placa, y para evitar o ralentizar el avance de lesiones ya existentes o placas, así como también para provocar la regresión de lesiones ya existentes o placas. Por consiguiente, se describe un procedimiento para detener o ralentizar el avance de la aterosclerosis, que incluye detener o ralentizar el avance la placa aterosclerótica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesita dicho tratamiento. El presente procedimiento también incluye detener o ralentizar el avance de placas ateroscleróticas ya existentes en el momento en el que comienza el tratamiento (es decir, "placas ateroscleróticas existentes"), así como también detener o ralentizar la formación de nuevas placas ateroscleróticas en pacientes con aterosclerosis.

También se divulga un procedimiento para la regresión de aterosclerosis, que incluye la regresión de placas ateroscleróticas ya existentes en el momento de comienzo del tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesita dicho tratamiento.

Además, se divulga un procedimiento para evitar o reducir el riesgo de ruptura de la placa aterosclerótica que comprende administrar una cantidad eficaz profilácticamente de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesita dicho tratamiento. También se divulga un procedimiento para tratar, evitar o mejorar la angina y/o isquemia miocárdica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz, según resulte apropiado, de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesite dicho tratamiento.

De manera adicional, la actividad de los presentes compuestos como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos los convierte en útiles para tratar, evitar o mejorar: 1) trastornos pulmonares incluyendo enfermedades tales como asma, bronquitis crónica y enfermedades relacionadas con la obstrucción de las vías respiratorias, 2) alergias y reacciones alérgicas tales como rinitis alérgica, dermatitis de contacto, conjuntivitis alérgica y similares, 3) inflamación tal como artritis o enfermedad intestinal inflamatoria, 4) dolor, 5) trastornos cutáneos tales como eczema atópico y similares, 6) trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, agregación de plaquetas y similares, 7) insuficiencia renal procedente de isquemia inducida por etiología inmunológica o química (ciclosporina) y 8) migrañas y cefalea en brotes, 9) trastornos oculares tales como uveitis, 10) hepatitis procedente de estímulos infecciosos, inmunológicos o químicos, 11) traumatismos o estados de conmoción tales como lesiones de quemaduras, endotoxemia y similares, 12) rechazo de aloinjertos, 13) prevención de los efectos secundarios

asociados con la administración terapéutica de citocinas tales como interleucina II y factor de necrosis tumoral, 14) enfermedades pulmonares crónicas tales como fibrosis quística, bronquitis y otras enfermedades de las vías respiratorias pequeñas y grandes, 15) colecistitis, 16) esclerosis múltiple, 17) proliferación de células de leucemia mioblástica y 18) acné.

- 5 De este modo, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar o prevenir estados de enfermedad en mamíferos (especialmente, en humanos) tales como gastritis erosiva; esofagitis erosiva; diarrea; espasmo cerebral; parto prematuro; aborto espontáneo; dismenorrea; isquemia; daño inducido por un agente nocivo o necrosis del tejido hepático, pancreático, renal o miocárdico; daño sobre el parénquima hepático provocado por agentes hepatotóxicos tales como CCl_4 y D-galactosamina; fallo renal isquémico; daño hepático inducido por enfermedad; daño gástrico o pancreático inducido por las sales biliares; daño celular inducido por estrés o traumatismo; y fallo renal inducido por glicerol. Los inhibidores de la síntesis de leucotrienos actúan como inhibidores de la metástasis tumoral y exhiben acción citoprotectora.

- 15 La actividad citoprotectora de un compuesto se puede observar tanto en animales como en el hombre apreciando la mayor resistencia de la mucosa gastrointestinal a los efectos nocivos de los irritantes fuertes, por ejemplo, los efectos ulcerogénicos de aspirina o indometacina. Además de aminorar el efecto de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos sobre el tracto gastrointestinal, los estudios en animales muestran que los compuestos citoprotectores evitan lesiones gástricas inducidas por la administración oral de ácidos fuertes, bases fuertes, etanol, soluciones salinas hipertónicas y similares. Los dos ensayos se pueden usar para medir la capacidad citoprotectora. Estos ensayos son: (A) un ensayo de lesión inducida por etanol y (B) un ensayo de úlcera inducida por indometacina y se describen en el documento EP 140.684. En particular, los compuestos de la invención serían útiles para reducir la erosión gástrica provocada por la co-administración de un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 tal como rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib (ARCOXIA™), celecoxib (CELEBREX®) y valdecoxib (BEXTRA™) y aspirina de baja dosificación.

- 25 Además, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Como se describe en S. Kilfeather, Chest., 2002, vol. 121, 197, se piensa que la neutrofilia de las vías respiratorias en pacientes con EPOC es una fuente que contribuye a la inflamación y está asociada a la reestructuración de las vías respiratorias. La presencia de neutrofilos se encuentra mediada, en parte, por LTB_4 , y se puede usar el tratamiento con los presentes compuestos para reducir la inflamación nucleófila en pacientes que presentan EPOC.

- 30 Además, los compuestos de la presente invención se podrían usar para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; véase Manev, H. y Manev, R., "5-Lipoxygenase (ALOX5) and FLAP (ALOX5AP) gene polymorphisms as factors in vascular pathology and Alzheimer's disease", Medical Hypotheses (2006), 66, p. 501-503.

- 35 El término "paciente" incluye mamíferos, especialmente humanos, que usan los presentes agentes activos para la prevención o el tratamiento del trastorno médico. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la auto-administración como la administración al paciente por parte de otra persona. El paciente puede necesitar el tratamiento para una enfermedad ya existente o trastorno médico, o puede desear el tratamiento profiláctico para evitar o reducir el riesgo de enfermedades y trastornos médicos afectados por la inhibición de la biosíntesis de leucotrienos.

- 40 Se pretende que la expresión "cantidad eficaz terapéuticamente" signifique la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que es pretendida por el investigador, veterinario, doctor u otro facultativo. Se pretende que la expresión "cantidad eficaz profilácticamente" signifique la cantidad de fármaco farmacéutico que evita o reduce el riesgo de aparición de el episodio biológico o médico que se pretende evitar en un tejido, sistema, animal o humano por parte del investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

- 45 La magnitud de la dosificación profiláctica o terapéutica de un compuesto de la presente invención, por supuesto, varía con la naturaleza de la gravedad del trastorno a tratar y con el compuesto particular y su ruta de administración. También varía de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, la dosificación diaria varía para uso anti-asmático, anti-inflamatorio, anti-alérgico o anti-ateroesclerótico y de manera general, otros usos diferentes de la citoprotección caen dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg, y del modo más preferido de 0,1 a 1 mg por kg, en dosificaciones únicas o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de los presentes límites en algunos casos. Como ejemplos, la cantidad total de dosificación diaria se puede seleccionar entre, pero sin limitarse a, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg en dosificaciones diarias únicas o divididas.

- 55 En el caso de emplear una composición oral, un intervalo de dosificación apropiado para uso anti-asmático, anti-inflamatorio, anti-alérgico o anti-esclerótico es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto de la presente invención por kg de peso corporal y día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kg para uso citoprotector de 0,1 mg a aproximadamente 100 mg (preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 g y más preferentemente de

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg) de un compuesto de la presente invención por kg de peso corporal y día.

5 Para un uso en el que se emplea una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosificación apropiada para uso anti-asmático, anti-inflamatorio, anti-ateroesclerótico o anti-alérgico es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg (preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 1 mg) de un compuesto de la presente invención por kg de peso corporal y día y para uso citoprotector de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg (preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg y más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de la presente invención por kg de peso corporal y día.

10 Para el tratamiento de enfermedades oculares, se pueden usar preparaciones oftálmicas para administración ocular que comprenden soluciones o suspensiones de 0,001-1 % en peso de los compuestos de la presente invención en una formulación oftálmica aceptable.

15 La cantidad exacta del compuesto de la presente invención a usar como agente citoprotector varía dependiendo de, entre otras, si es administrado a células dañadas o para evitar un daño futuro, de la naturaleza de las células dañadas (por ejemplo, ulceraciones gastrointestinales vs. necrosis nefrótica) y de la naturaleza del agente causante. Un ejemplo del uso del compuesto de la presente invención para evitar el daño sería la co-administración del compuesto de la presente invención con un NSAID que, de lo contrario, podría causar dicho daño (por ejemplo, indometacina). Para dicho uso, el compuesto de la presente invención se administra de 30 minutos antes hasta 30 minutos después de la administración del NSAID. Preferentemente, se administra antes de o de manera simultánea con el NSAID, (por ejemplo, en una forma farmacéutica de combinación).

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la presente invención como ingrediente activo y un vehículo aceptable farmacéuticamente y, de manera opcional, otros ingredientes terapéuticos. Se puede emplear cualquier vía de administración para proporcionar una dosificación eficaz del compuesto de la presente invención a un mamífero, especialmente a humanos. Por ejemplo, se puede emplear la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similar. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Para su uso en el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis y los episodios relacionados con la enfermedad, se prefiere la formulación oral.

30 Las composiciones incluyen composiciones apropiadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular a intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, aunque la ruta más apropiada en cualquier caso depende de la naturaleza y la gravedad de los trastornos objeto de tratamiento y de la naturaleza del ingrediente activo. Se puede presentar de forma conveniente en una forma farmacéutica unitaria y se puede preparar por medio de cualesquiera procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

35 Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran de manera apropiada en forma de presentación de pulverización de aerosol a partir de envases presurizados o nebulizadores. Los compuestos también se pueden administrar en forma de polvo que se puede formular y la composición se puede inhalar con ayuda de un dispositivo inhalador de polvo con insuflado. El sistema preferido de administración para la inhalación es un aerosol para inhalación con dosificación controlada (MDI), que se puede formular en forma de suspensión o solución de un compuesto de la presente invención en propulsores apropiados, tales como fluorocarburos o hidrocarburos.

40 Las formulaciones tópicas apropiadas del compuesto de la presente invención incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones, polvos de espolvoreo y similares.

45 En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico usual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares, en el caso de las preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulado, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas con respecto a las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria más ventajosa en la que, obviamente, se emplean los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por medio de técnicas estándar acuosas y no acuosas.

Además de las formas farmacéuticas comunes explicadas anteriormente, los compuestos de la presente invención también se puede administrar a través de un medio de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales

como los descritos en las patentes de EE.UU. Nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200; 4.008.719; y 5.366.738.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención apropiadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tal como cápsulas, comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad pre-determinada del ingrediente activo, tal como polvos o gránulos o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso, líquido no acuoso, emulsión de aceite en agua o emulsión de agua en aceite. Dichas composiciones se pueden preparar por medio de cualesquiera procedimientos de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos o con ambos, si fuese necesario, conformar el producto para dar lugar a la presentación deseada. Por ejemplo, se puede preparar por medio de compresión o moldeo, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en un máquina apropiada del ingrediente activo en forma derramable, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar mediante moldeo en una máquina apropiada de una mezcla de compuesto en forma de polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. De manera deseable, cada comprimido o cápsula contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas representativas para los compuestos de la presente invención:

<u>Suspensión inyectable (I.M.)</u>	<u>mg/ml</u>
Compuesto de Fórmula Ia	10
Metilcelulosa	5,0
Tween 80	0,5
Alcohol bencílico	9,0
Cloruro de benzalconio	1,0
Agua para inyectables hasta un volumen de 1 ml	

<u>Comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Compuesto de Fórmula Ia	25
Celulosa microcristalina	415
Providona	14,0
Almidón pre-gelatinizado	43,5
Estearato de magnesio	2,5
	<hr/> 500

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto de Fórmula Ia	25
Polvo de lactosa	573,5
Estearato de magnesio	1,5
	<hr/> 600

<u>Aerosol</u>	<u>por recipiente</u>
Compuesto de Fórmula Ia	24 mg
Lecitina, concentrado líquido de NF	1,2 mg
Triclorofluorometano, NF	4,025 gm
Diclorofluorometano, NF	12,15 gm

La presente invención también engloba un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo aceptable farmacéuticamente. También se engloba la composición farmacéutica que se prepara mediante combinación de un compuesto de la presente invención con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

Se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento o la prevención de cualesquiera trastornos médicos descritos anteriormente, en las cantidades de dosificación descritas en el presente documento. Por ejemplo, se puede usar el compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de asma, alergias y trastornos alérgicos, inflamación, EPOC y gastritis erosiva. De manera adicional, el medicamento puede resultar útil para la prevención y reducción del riesgo de desarrollo de enfermedad aterosclerótica, interrupción o ralentización del avance de la enfermedad aterosclerótica una vez que se ha manifestado clínicamente, y evitar o reducción el riesgo de una primera aparición o aparición posterior de un episodio de enfermedad aterosclerótica. El medicamento formado por el compuesto de la presente invención también se puede preparar con uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos anteriormente.

Se pueden usar uno o más agentes activos en combinación con los compuestos de la presente invención en una formulación de dosificación unitaria, o se pueden administrar los agentes activos de la combinación al paciente en formulaciones de dosificación separada, lo que permite la administración secuencial o concurrente de los agentes activos.

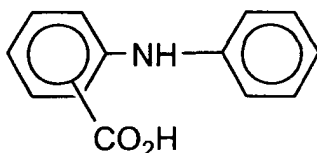
Además de los compuestos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener otros agentes activos (es decir, ingredientes), tales como inhibidores de ciclooxigenasa, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), agentes analgésicos periféricos tales como zompiraco diflunisal y similares. La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar dependiendo de la dosificación eficaz de cada ingrediente. De manera general, se usa una dosificación eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un NSAID, generalmente, la proporción en peso de dicho compuesto con respecto al NSAID varía de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a 1:200. De manera general, las combinaciones del compuesto de la presente invención y otros ingredientes también se encuentran dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debería usar una dosificación eficaz de cada ingrediente activo.

Los AINE se pueden caracterizar en cinco grupos: (1) derivados de ácido propiónico; (2) derivados de ácido acético; (3) derivados de ácido fenámico; (4) fármacos oxicámicos; y (5) derivados de ácido bifenilcarboxílico; o una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

Los derivados de ácido propiónico que se pueden usar comprenden: alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, prano-profeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno. También se pretende que los derivados de ácido propiónico relacionados estructuralmente que presentan propiedades analgésicas y anti-inflamatorias similares se incluyan en el presente grupo. De este modo, "los derivados de ácido propiónico", según se definen en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/anti-inflamatorios no esteroideos que tienen un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ o un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (que opcionalmente pueden estar en forma de grupo de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}-\text{Na}^+$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$), típicamente unido directamente o por medio de una función de carbonilo a un sistema de anillo, preferentemente a un sistema de anillo aromático.

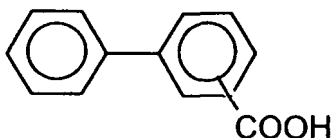
Los derivados de ácido acético que se pueden usar comprenden: indometacina, que es un NSAID preferido, acemetacina, aclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco. También se pretende que los derivados de ácido acético relacionados estructuralmente que tienen propiedades analgésicas y anti-inflamatorias similares queden englobados por este grupo. De este modo, "derivados de ácido acético" como se define en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/anti-inflamatorios no esteroideos que tiene un grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$ libre (que de manera opcional puede estar en forma de grupo de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$), típicamente unido directamente a un sistema de anillo, preferentemente a un sistema de anillo aromático o heteroaromático.

Los derivados de ácido fenámico que se pueden usar comprenden: ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico. También se pretende que los derivados de ácido fenámico relacionados estructuralmente que presentan propiedades analgésicas y anti-inflamatorias similares queden englobados por este grupo. De este modo, "derivados de ácido fenámico" según se define en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/anti-inflamatorios no esteroideos que contienen la estructura básica:



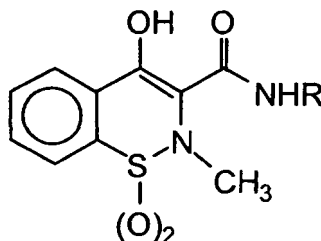
que puede soportar una variedad de sustituyentes y en la que el grupo -COOH libre puede estar en forma de grupo de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, -COO-Na+.

Los derivados de ácido bifenilcarboxílico que se pueden usar comprenden: diflunisal y flufenisal. También se pretende que los derivados de ácido bifenil-carboxílico relacionados estructuralmente que presentan propiedades analgésicas y anti-inflamatorias similares queden englobados por este grupo. De este modo, "derivados de ácido bifenilcarboxílico" según se define en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/anti-inflamatorios no esteroideos que contienen la estructura básica:



que puede ser soportar una variedad de sustituyentes y que el grupo -COOH libre puede estar en forma de grupo de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, -COO-Na+.

Las oxicamas que se pueden usar en la presente invención comprenden: isoxicama, piroxicama, sudoxicama y tenoxicama. También se pretende que las oxicamas relacionadas estructuralmente que presentan propiedades analgésicas y anti-inflamatorias similares queden englobados por este grupo. De este modo, "oxicamas" según se define en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/anti-inflamatorios no esteroideos que contienen la fórmula general:



en la que R es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo.

También se pueden usar los siguientes AINE: amfenaco de sodio, aminoprofeno, anitrazafeno, antrafenina, auranofina, lisinato de bendazaco, benzidamina, beproína, broperamol, bufezolaco, cinmetacina, ciproquazona, cloximato, dazidamina, deboxamet, delmetacina, detomidina, dexindoprofeno, diacerina, di-fisalamina, difenpiramida, amorfazona, ácido enfenámico, enolicama, epirizol, etersalao, etodolaco, etofenamato, mesilato de fanetizol, fencloraco, fendosal, fenflumizol, feprazona, floctafenina, flunixinina, flunoxaprofeno, fluprocuazona, fopirtolina, fosfosal, flucloprofeno, glucametacina, guaimesal, ibuproxama isofezolaco, isinixima, asoprofeno, isoxicama, lefetamina HCl, leflunomida, lofemizol, ionazolaco de calcio, lotifazol, loxoprofeno, clonixinato de lisina, meclofenamato de sodio, meseclazona, nabumetona, nictindol, nimesulida, orpanoxina, oxametacina, oxapadol, citrato de perisoxal, pimeprofeno, pimetacina, piroxeno, pirazolaco, pirfenidona, maleato de proglumetacina, procuazona, piridoxiprofeno, sudoxicama, talmetacina, talniflumato, tenoxicama, tiazolinobutazona, tielavin B, tiaramida HCl, tiplamizol, timegadina, tolpadol, triptamida y ufenamato. También se pueden usar los siguientes NSAIDs, designados por el número de código de la compañía (véase por ejemplo, Pharmaprojects): 4801S6S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW504C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONON3144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (ácido 4-benzoil-indancarboxílico), TVX2706, U60257, UR2301 y WY41770.

Finalmente, NSAIDs que también se pueden usar incluyen los salicilatos, específicamente ácido acetil salicílico y fenilbutazonas y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Además de indometacina, otros NSAIDS preferidos son ácido acetil salicílico, diclofenaco, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco y tolmetina. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención también pueden contener inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como los que se divulgan en el documento EP 138.481 (24 de abril de 1985), EP 115.394 (8 de agosto de 1984), EP 136.893 (10 de abril de 1985) y EP 140.709 (8 de mayo de 1985).

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con antagonistas de leucotrieno tales como los que se divulgan en el documento EP 106.565 (25 de abril de 1984) y EP 104.885 (4 de abril de 1984) y otros conocidos en la técnica tales como los que se divulgan en las solicitudes de EP Nº 56.172 (21 de julio de 1982) y 61.800 (10 de junio de 1982); y en la solicitud de patente de Reino Unido Nº. 2.058.785 (15 de abril de 1982).

1981).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención también pueden contener como segundo ingrediente activo, antagonistas de prostaglandinas tales como las que se divulgan en el documento EP 11.067 (28 de mayo de 1980) o antagonistas de tromboxano tales como los descritos en la patente de EE.UU. 4.237.160. También pueden contener inhibidores de histidina descarboxilasa tales como α -fluorometilhistidina, descrita en la patente de EE.UU. 4.325.961. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar de manera ventajosa con un antagonista del receptor H1 o H2, tal como por ejemplo acetamazol, aminotiadiazoles que se divulgan en el documento EP 40.696 (2 de diciembre de 1981), benadrilo, cimetidina, famotidina, framamina, histadilo, fenergano, ranitidina, terfenadina y compuestos similares, tales como los que se divulgan en las patentes de EE.UU. N° 4.283.408; 4.362.736 y 4.394.508. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener un inhibidor de ATPasa K⁺/H⁺ tal como omeprazol, que se divulga en la patente de EE.UU. 4.255.431 y similares. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar de forma útil con la mayoría de los agentes estabilizadores celulares, tales como 1,3-bis(2-carboxicromon-S-yloxi)-2-hidroxiopropano y compuestos relacionados que se describen en las memorias descriptivas de Patente Británica 1.144.905 y 1.144.906. Otra composición farmacéutica útil comprende los compuestos de la presente invención en combinación con antagonistas de serotonina tales como metilsergida, los antagonistas de serotonina descritos en Nature 316, 126-131 (1985) y similares.

Otras composiciones farmacéuticas ventajosas comprenden los compuestos de la presente invención en combinación con anti-colinérgicos tales como bromuro de ipratropio, broncodilatadores tales como salbutamol agonista beta, metaproterenol, terbutalina, fenoterol y similares y los fármaco anti-histamínicos teofilina, teofilinato de colina y enprofilina, los antagonistas de calcio de nifedipina, diltiazem, nitrendipina, verapamil, nimodipina, felodipina, etc. y los corticosteroides, hidrocortisona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona, beclometasona y similares.

Además, se pueden usar agentes activos adicionales tales como agentes anti-ateroescleróticos en combinación con los compuestos de la presente invención. El agente o agentes activos adicionales pueden ser compuestos de alteración de lípidos tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa, o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas, o agentes que tienen efectos tanto de alteración de lípidos como otras actividades farmacéuticas. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa útiles para los fines incluyen estatinas en sus formas lactonizadas o de dihidroxi ácido abiertas y sus sales aceptables farmacéuticamente y sus ésteres, incluyendo, pero sin limitarse a lovastatina (MEVACOR®; véase la patente de EE.UU. N° 4.432.767); simvastatina (ZOCOR®; véase la patente de EE.UU. N° 4.444.784); simvastatina de dihidroxi ácido abierto, en particular las sus sales de amonio o de calcio; pravastatina, en particular su sal de sodio (PRAVACHOL®; véase la patente de EE.UU. N° 4.346.227); fuvastatina en particular su sal de sodio (LESCOL®; véase la patente de EE.UU. N° 5.354.772); atorvastatina, en particular su sal de calcio (LIPITOR®, véase la patente de EE.UU. N° 5.273.995); nisvastatina también denominada como NK-104 (véase el número de publicación internacional PCT WO 97/23200); y rosuvastatina (CRESTOR®; véase la patente de EE.UU. N° 5.260.440). Se pueden emplear agentes activos adicionales en combinación con el compuesto de la presente invención, incluyendo, pero sin limitarse a, inhibidores de HMG-CoA sintetasa; inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimibe (ZETIA®) que es 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidionona, descrito en la patente de EE.UU. N° Re 37721 y %.846.966; inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP=, por ejemplo JTT-705 (Japan Tobacco Company) y torcetrapib (Pfizer); inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintetasa); acil-coenzima A; inhibidores de colesterol acil-transferasa (ACAT) que incluyen inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes (MTO); probucol; niacina; secuestrantes de ácido biliar; inductores del receptor LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas del receptor glucoproteína IIb/fibrinógeno IIIa y aspirina; agonistas de receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas humanos (PPAR γ) que incluyen los compuestos denominados comúnmente como glitazona, pioglitazona y rosiglitazona e incluyendo los compuestos englobados dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas así como también los agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural de tiazolidindiona; agonistas de PPAR γ tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado y gemfibrozil; agonistas de PPAR doble α/γ tales como muraglitazar; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y sus sales aceptables farmacéuticamente tales como sal de HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres tal como sal de sodio y sal de metilglucamina; vitaminas anti-oxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno; agentes de bloqueo beta; antagonistas de angiotensina II tales como losartano; inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina tales como enalapril y captopril; agentes de bloqueo de canal de calcio tales como nifedipino y diltiazam; antagonistas del endotelio; agentes que mejoran la expresión del gen ABC1; ligandos FXR y LXR que incluyen tanto inhibidores como agonistas; compuestos de bisfosfonato tales como alendronato de sodio; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib.

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a ensayo usando lo siguientes ensayos para determinar su actividad inhibidora de la biosíntesis de leucotrienos. Los compuestos representativos sometidos a ensayo de la presente invención se mostraron como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, presentando la

mayoría una Cl_{50} menor o igual que 4 μM en el Ensayo de Enzima de 5-Lipoxigenasa Humana, descrito anteriormente, presentando los compuestos preferidos sometidos a ensayo un Cl_{50} de menor o igual que 0,100 μM . Los compuestos representativos sometidos a ensayo también mostraron una actividad como inhibidores 5-LO en el Ensayo de Sangre Completa Humana de 5-Lipoxigenasa, descrito anteriormente, presentando la mayoría una Cl_{50} menor o igual que 4 μM y presentando los compuestos preferidos una Cl_{50} menor o igual que 0,500 μM .

Ensayo de Enzima 5-Lipoxigenasa Humana

Se midió la actividad de 5-lipoxigenasa usando un ensayo espectrofotométrico y 5-lipoxigenasa humana recombinante como fuente de la enzima. Se purificó la 5-lipoxigenasa a partir de células Sf9 infectadas con el baculovirus recombinante rvH5LO (8-1) que contenía la secuencia de codificación para 5-lipoxigenasa humana como se describe por parte de Percival y col. (Eur. J. Biochem 210, 109-117, 1992). Se midió la actividad enzimática usando un ensayo espectrofotométrico a partir de la velocidad de formación de dieno conjugado óptima (absorbancia a 238 nm) usando el procedimiento descrito en Riendeau y col. (Biochem. Pharmacol. 38, 2313-2321, 1989) con modificaciones menores. La mezcla de incubación contenía fosfato de potasio 25 mM, pH 7,5, EDTA 0,1 mM, $CaCl_2$ 0,3 mM, fosfatidilcolina 24 $\mu g/ml$, ATP 0,1 mM, DTT 0,5 mM, ácido araquidónico 20 μM (2 μl a partir de una solución de 100 veces en etanol), inhibidor (una alícuota de 2 μl a partir de una solución de 100 veces en DMSO) y una alícuota de 5-lipoxigenasa purificada. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 5-lipoxigenasa purificada y se siguió la velocidad de la producción de dieno conjugado durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la reacción en una placa Costar UV (Cat. N°. 3635) y se registraron los cambios de absorbancia a 238 nm con un espectrofotómetro de 96 pocillos UV/VIS de Molecular Devices (Spectra Max 190) usando un soporte lógico SOFTmax PRO. Se calculó la actividad enzimática a partir de la velocidad óptima de la reacción por medio de ajuste lineal del incremento de la absorbancia 238 nm durante 36 segundos. Cuando la velocidad de formación de dieno es baja ($< 0,01$ unidades de absorbancia/min) el ajuste lineal se lleva a cabo durante 180 segundos. Los resultados se expresan en forma de porcentaje de inhibición de la velocidad de reacción con respecto a los controles (típicamente entre 0,001-0,005 unidades de absorbancia/min) que contienen el vehículo de DMSO.

Ensayo de 5-Lipoxigenasa Sangre Completa Humana

Se recogió sangre fresca en tubos sometidos a tratamiento con heparina por medio de extracción venosa a partir de voluntarios que habían mostrado su consentimiento. Estos voluntarios no presentaban trastornos aparentes inflamatorios y no había tomado ningún fármaco anti-inflamatorio esteroide durante al menos 4 días antes de la recogida de sangre. Se separó el plasma de la sangre para cada voluntario individual por medio de centrifugación de aproximadamente 10 ml de sangre. Se diluyó una solución de reserva 50 mM del ionóforo de calcio A23187 (Sigma, St.Louis, Mo, EE.UU.) en DMSO 40 veces con cada plasma de voluntario para obtener una solución de trabajo de 1,25 mM. Se pre-incubó una alícuota de 250 μl de cada sangre bien con 0,5 μl de vehículo (DMSO) o con los compuestos de ensayo en DMSO a 37 °C durante 15 minutos. Esto fue seguido de la adición de 5 μl bien de plasma o bien de una solución de trabajo de 1,25 mM (para cada experimento, la sangre y el plasma fueron del mismo voluntario) dando lugar a una concentración final de 25 μM de A23187. Se incubó la mezcla de sangre a 37 °C durante 30 minutos, posteriormente se centrifugó a 1500 g a 4 °C durante 10 minutos. Se recogió el sobrenadante de todas las muestras y se almacenó a 4 °C. Se sometieron a ensayo las muestras de plasma de sobrenadante para la producción de leucotrieno B₄ (LTB₄) usando el estuche de ensayo inmunoabsorbente de enzima LTB₄ (EIA) de Assay Designs (Ann Arbor, MI, EE.UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Se pueden preparar los compuestos de la presente invención empleando los procedimientos generales conocidos en la técnica, incluyendo los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. 5.552.437 y en la Solicitud PCT WO 2004/108720, publicada el 16 de diciembre de 2004. Las rutas sintéticas destacadas en los siguientes procedimientos, los esquemas de reacción y los Ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos. Los grupos designados como "R" en los esquemas generales así como en los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción se pueden seleccionar o modificar por parte del experto ordinario en la técnica. Los grupos funcionales pueden ser bien protegidos o bien convertidos en otros grupos funcionales. Por ejemplo, los grupos amino se pueden acilar con cloruro de acilo o un anhídrido con una base moderada tal como K_2CO_3 o base de nitrógeno. Los ésteres se pueden convertir en alcoholes terciarios con un reactivo de Grignard o reactivos de alquil litio.

Algunas abreviaturas usadas en el presente documento incluyen: Ac = acilo; ABN = 2,2'-azobisisobutironitrilo; BuLi es n-butililitio; CAN= nitrato de amonio y cerio; DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DCM = diclorometano; DME = éter dimetilico de etilenglicol; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOH = etanol; Et₂O = éter dietílico; Et₃N = trietilamina; EtOAc = acetato de etilo; h = horas; HOAc = ácido acético; KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio; LAH = hidruro de litio y aluminio; LDA= diisopropilamida de litio; m-CPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico; MeOH = metanol; NBS = N-bromosuccinimida; NMO = N-óxido de 4-metilmorfolina; NMP = 1-metil-2-pirrolidona; OTf= trifluorometanosulfonato = triflato; O-THP = O-tetrahidropiran-2-ilo; PPTS = p-toluensulfonato de piridinio; ta = temperatura ambiente; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; Tf₂O = anhídrido triflico; TFA= ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TMSCN = cianuro de trimetilsililo.

Se pueden preparar oxadiazoles, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de la literatura y las referencias

que se citan en el presente documento con el material de partida apropiado como se muestra a continuación: White, A.D., y col., J. Med. Chem. (1996) 39, 4382; Futaki, K., Tosa, S., Chem. Pharm. Bull. (1960) 8, 908; Chem. Abstr. (1966) 64, 3558a.

Se pueden preparar tiadiazoles, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía y las referencias citadas en el presente documento con el material de partida apropiado como se muestra a continuación: Werber, G., Buccheri, F., Marino, M.L., J. Hetero. Chem. (1975) 12, 581; Pandey, V.K. y col., Ind. J. Chem. Sect. B (2003) 42, 2583; Shaban, M.A.E., Mostafa, M.A., Nasr, A.Z., Pharmazia (2003) 58, 6; Miyamoto, K., y col., Chem. Pharm. Bull. (1985) 33, 5126; Yokohama, S., y col., Chem. Pharm. Bull. (1992) 40, 2391; White, A.D. y col., J. Med. Chem. (1996) 39, 4382; Bartels-Keith, J. R., Burgess, M.T., Stevenson, J. M., J. Org. Chem. (1977) 42, 3725.

10 **PROCEDIMIENTO A** (véase esquema siguiente): Se preparó el Compuesto 1 de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. 5.552.437 y en el documento WO 2004/108720. Se convirtió el grupo metilo en mono o dibromo 2 con NBS y calentando en un disolvente inerte tal como CCl₄ en presencia de un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoílo, AIBN o luz. Se trata el compuesto 2 de monobromo con un exceso de NMO a aproximadamente 100 °C en un disolvente tal como dioxano hasta completar la conversión hasta obtener el aldehído 8. De manera alternativa, el análogo dibromo 2 tratado con AgNO₃ en dioxano-agua a reflujo durante un tiempo reducido dio lugar al aldehído 8. El aldehído 8 también se obtiene a partir del análogo dibromo 2 con una solución caliente de NH₄OAc en HOAc (se puede añadir agua).

Se prepara el compuesto 4 a temperatura ambiente a partir de una mezcla de 2 (monobromo) y 3 en un disolvente inerte tal como DMF en presencia de una base débil tal como K₂CO₃. Se retira el acetilo con una base tal como NH₄OH en THF-agua dando el compuesto 5. Se convierte el NH libre en N-alquilo, N-alquiloílo o N-ariloílo con haluros de alquilo, haluros de acilo alifáticos o haluros de acilo aromáticos a través de una base débil en un disolvente inerte tal como DCM.

El doble enlace de cumarina 5 se reduce al enlace sencillo con hidrógeno bajo presión (40-60 psi) y calentamiento (40-60 °C) con un catalizador tal como paladio sobre carbón vegetal en un disolvente apropiado para la hidrogenación tal como etanol. La hidrogenación se puede conseguir en cualquier punto de cualquier secuencia.

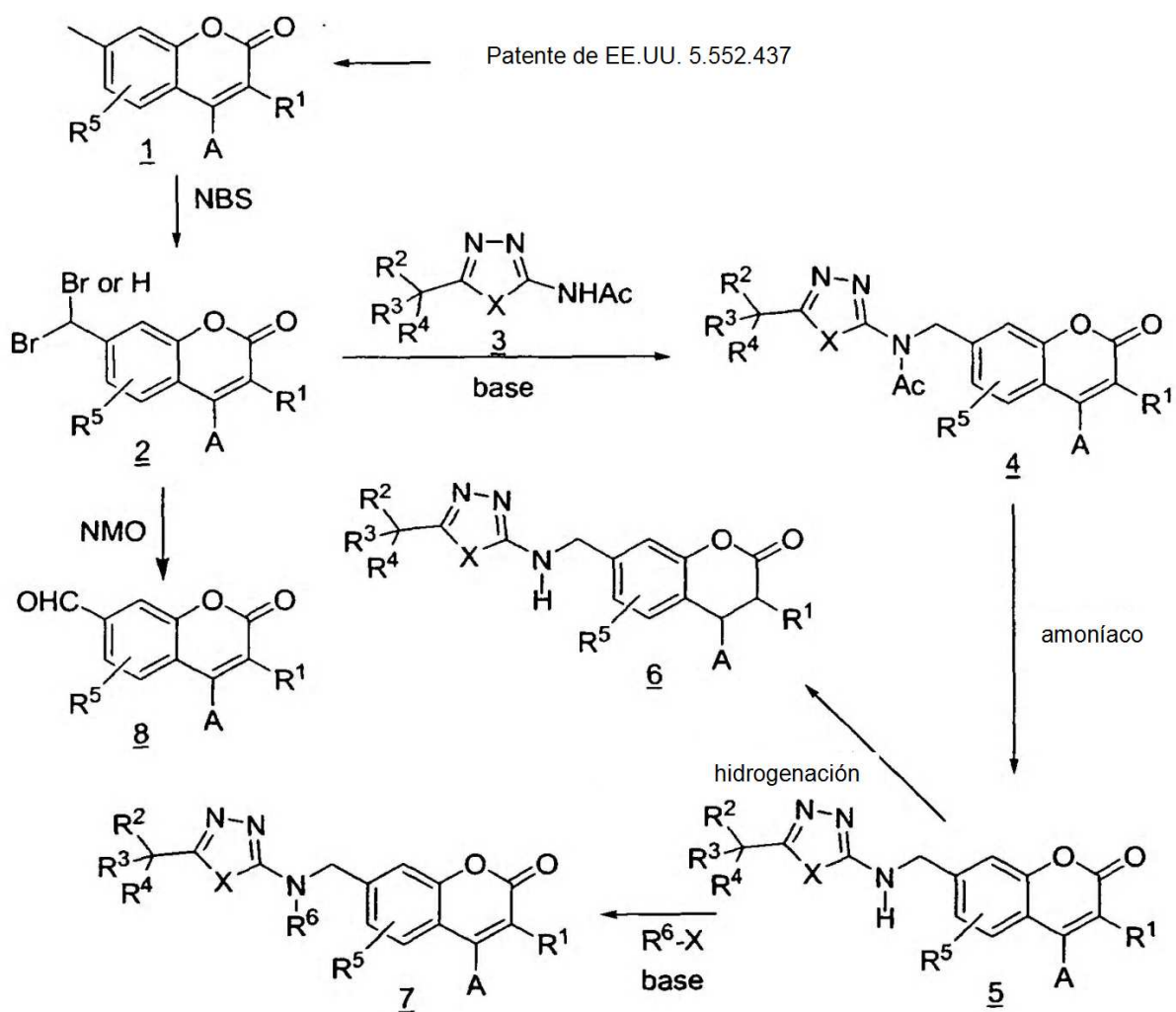
30 **PROCEDIMIENTO B** (véase esquema siguiente): Se someten a reflujo el aldehído 8 y la amina 9 junto con o sin un catalizador ácido tal como PPTS en un disolvente que forma un azeótropo tal como tolueno para dar lugar a la imina 10. Se reduce esta imina con NaBH₄ o similar hasta la forma libre NH₅ en etanol o metanol. Si R² = OH, la imina 10 se trata con DAST en DCM a -78 °C, se lleva a temperatura ambiente y posteriormente se vierte en una solución de NaBH₄ en etanol para proporcionar el análogo fluorado 11.

De manera alternativa, se hace reaccionar la imina 10 con reactivos de Grignard entre -95 y -78 °C en THF o éter. Se lleva la mezcla hasta 0 °C y se enfría con NE₄Cl para obtener 12.

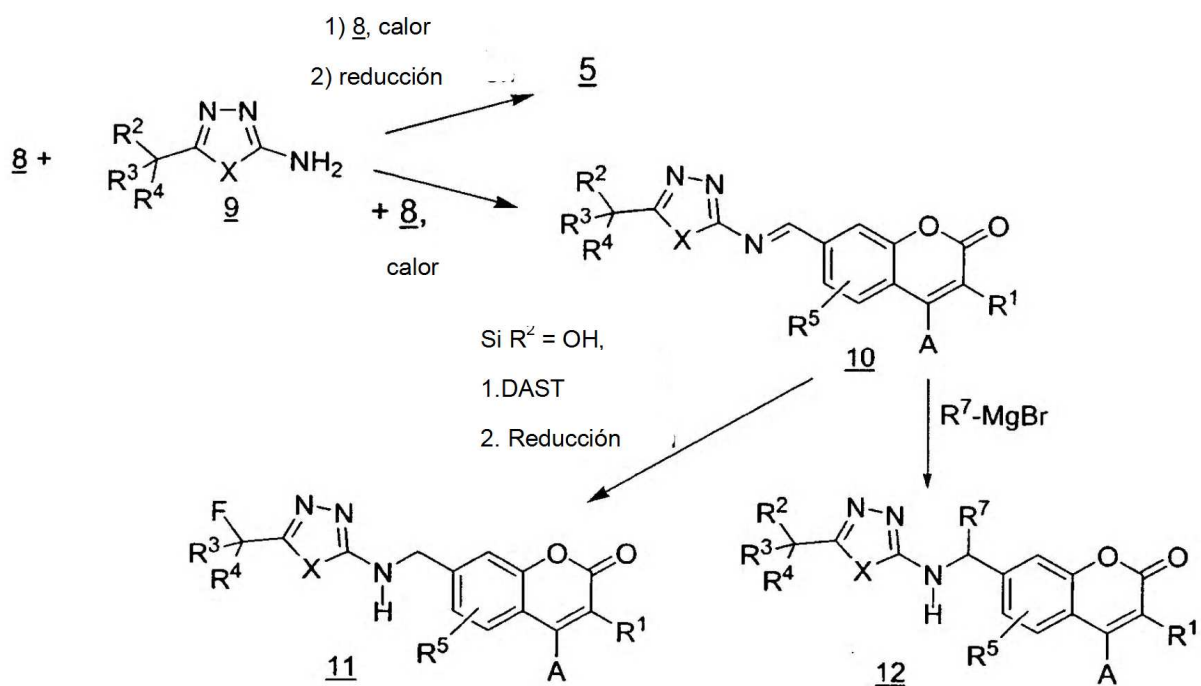
35 **PROCEDIMIENTO C** (véase esquema siguiente): Se trata la cumarina 13 con el tiol 14 y una base inorgánica tal como K₂CO₃ en DMF o NMP entre 80-120 °C proporcionar el compuesto 15. De manera alternativa, se trata el tiol 14 con KOH en metanol durante pocos minutos y se retira el disolvente hasta sequedad. Se añade a esta sal de potasio la cumarina 13 en NMP y se calienta la mezcla hasta 80-120 °C proporcionando 15. Se prepara la cumarina 16 a partir de la reacción catalizada por paladio del compuesto 13 en MeOH-DMSO (aproximadamente 1:2) bajo una atmósfera de CO a 60 °C con una base tal como trietilamina hasta que la reacción fue completa.

40 **PROCEDIMIENTO D** (véase el esquema siguiente); se añade BuLi seguido de clorotrimetilsilano a una solución de 17 en THF a -78 °C. Se eleva la temperatura hasta -20 °C, se vuelve a enfriar hasta -78 °C y se añade BuLi seguido de un reactivo que tiene un grupo carbonilo dando 18.

Procedimiento A

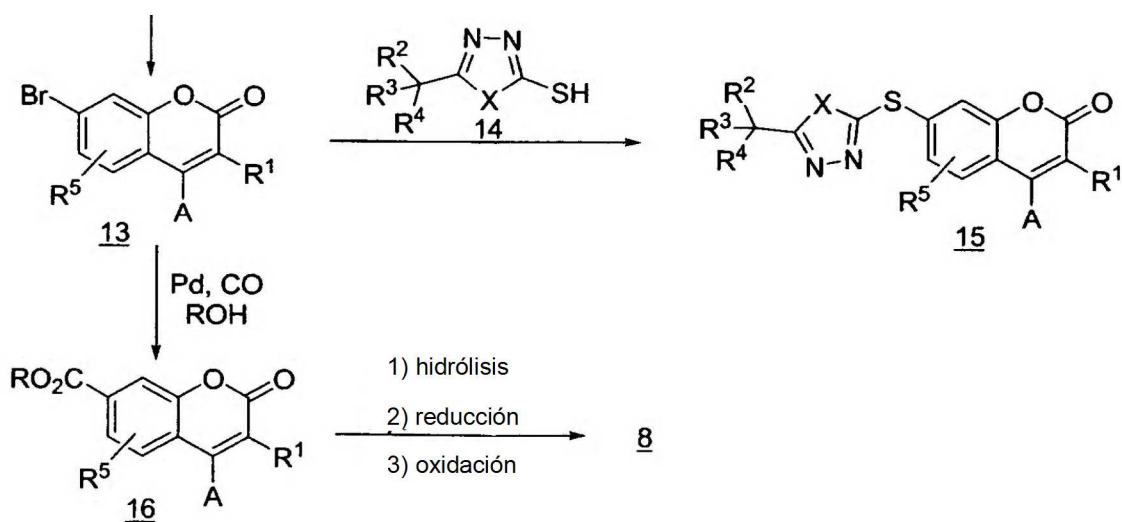


Procedimiento B

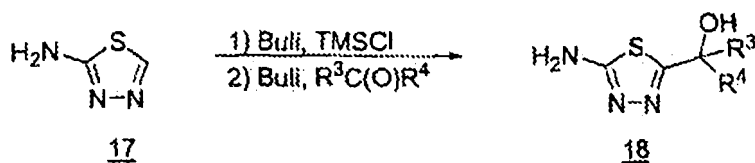


Procedimiento C

Patente de EE.UU. 5.552.437



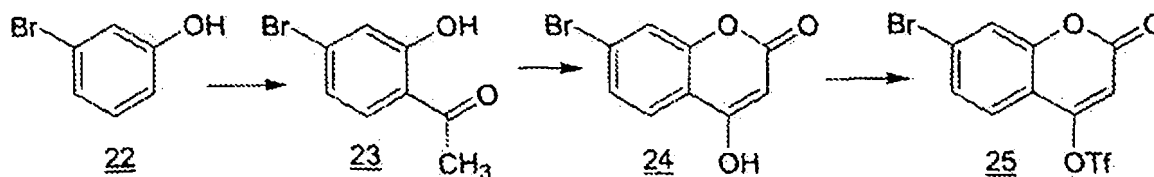
Procedimiento D



Se preparó 7-bromo-4-trifluorometanosulfoniloxicumarina 25 como se muestra a continuación en el Procedimiento F. También se encuentra la descripción del modo de preparación de 25 en la patente de EE.UU. 5.552.437 en el Esquema 1 en las columnas 17-18 del mismo (véase estructura V) y en la sección titulada "Preparación de

Cumarinas" que comienza en la columna 58 del mismo. Se puede acetilar el bromofenol 22 tratando la mezcla 22 y cloruro de acetilo en presencia de una base tal como piridina en un disolvente tal como diclorometano para dar lugar al correspondiente acetato que, tras calentar con un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, proporciona el derivado de acilo 23. La reacción de 23 en primer lugar con una base inorgánica tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como benceno seguido de la adición de un carbonato tal como carbonato de dietilo proporciona el intermedio 24. El intermedio 24 posteriormente se transforma usando anhídrido trifluorometanosulfónico, en presencia de una amina tal como trietilamina, en un disolvente neutro tal como diclorometano para obtener el correspondiente triflato 25.

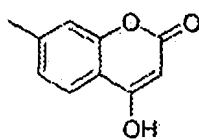
Procedimiento F



Ejemplo 1A

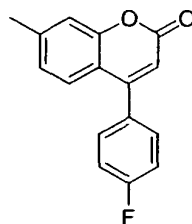
7-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

Etapla 1: hidroxi-7-metil-2H-cromen-2-ona



Se añadió 1-(2-hidroxi-4-metilfenil)etanona (100 g, 666 mmol; también conocida como 2'-hidroxi-4'-metilacetofenona) a una suspensión de NaH (60 g, 1500 mmol, 60 %) a 80 °C en 800 ml de tolueno durante 1 h. Esto fue seguido de la adición gota a gota de carbonato de dietilo (157 g, 1,3 mol) en 1000 ml de tolueno durante 1 hora. Se dejó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la solución en 1,6 l de HCl (2N). Se filtró el precipitado formado, se recogió y se agitó en MeOH (cantidad mínima). Tras la filtración, se secó el compuesto del título durante la noche (a 55 °C, bajo alto vacío) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,45 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,13 (2H, m), 6,53 (1H, s) y 2,39 (3H, s).

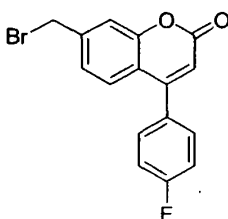
Etapla 2: 4-(4-fluorofenil)-7-metil-2H-cromen-2-ona



Se añadió Tf₂O (128,1 g, 454 mmol) en 120 ml de CH₂Cl₂ muy lentamente (Temperatura interna < -30 °C) a una solución de 4-hidroxi-7-metil-2H-cromen-2-ona (50 g, 284 mmol) a -30 °C y trietilamina (48,8 g, 482 mmol). Transcurridos 30 minutos de agitación se llevó la solución a 0 °C y posteriormente se inactivó con NH₄Cl. Tras la extracción con CH₂Cl₂ se lavó la fase orgánica con H₂O (3x), se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente. Se agitó el sólido obtenido en hexano-éter (9/1). Tras filtrar, se secó el intermedio de triflato. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,68 (1H, d), 7,37 (2H, m), 6,61 (1H, s) y 2,52 (3H, s).

Se agitó una mezcla del triflato (40 g, 130 mmol), ácido p-toluensulfónico (21,8 g, 156 mmol), Pd(OAc)₂ (0,87 g, 3,9 mmol), triciclohexilfosfina (1,31 g, 4,7 mmol) y fluoruro de potasio (24,9 g, 428 mmol) en 500 ml de THF a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla sobre celite y se retiró el disolvente. Posteriormente se purificó el producto bruto sobre un lecho corto de gel de sílice usando CH₂Cl₂. Se retiró el disolvente y se agitó el sólido resultante con CH₂Cl₂-hexano (1/9). Tras la filtración, se secó el producto dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,62 (2H, m), 7,39 (3H, m), 7,25 (1H, s), 6,29 (1H, s) y 2,45 (3H, s).

Etapla 3: 7-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

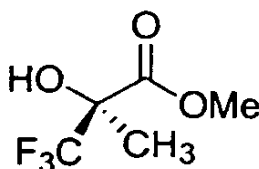


Se sometió a reflujo una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-7-metil-2H-cromen-2-ona (24,0, 94,3 mmol), NBS (18,5 g, 103,8 mmol) y peróxido de benzoílo (1,14 g, 4,72 mmol) en 470 ml de CCl_4 . Se dejó la solución durante la noche a reflujo y posteriormente se filtró en caliente. Una vez enfriada hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente, se disolvió el compuesto en CH_2Cl_2 y se llevó a cabo la purificación con un pequeño lecho de gel de sílice usando hexano-EtOAc (8/2) hasta (1/1). Se retiró el disolvente y se trituró el sólido con hexano-EtOAc y se filtró dando el compuesto del título. Se retiró el disolvente restante dando el compuesto adicional contaminado con parte del material de partida y el compuesto de dibromo. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,67 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,40 (3H, m), 6,40 (1H, s) y 4,75 (2H, s).

Ejemplo 1B

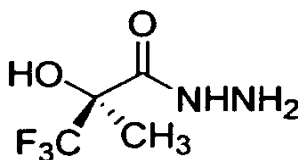
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-2H-cromen-2-ona

Etapas: (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo



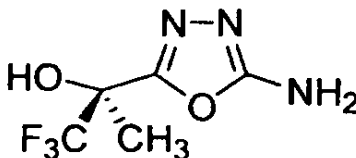
Se añadió una solución de diazometano en éter a una solución de ácido (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (3,0 g, 17,4 mmol) en 60 ml de éter hasta que se mantuvo una coloración amarilla. Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción 30 min a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 5,67 (s, 1H), 3,85 (2, 3H), 1,57 (s, 3H).

Etapas: (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanohidrazida



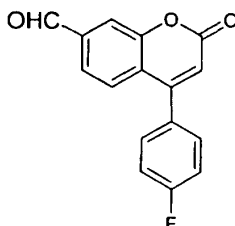
Se añadió hidrazina monohidratada (2,1 ml) a una solución de (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (3,26 g, 19,0 mmol). Se calentó la mezcla a 130 °C durante 90 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras la evaporación hasta sequedad, se purificó el residuo sobre un lecho corto de gel de sílice (EtOAc 100 %) proporcionando el compuesto del título.

Etapas: (2S)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

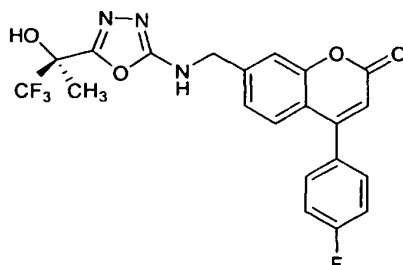


Se añadió bromuro de cianógeno (1,87 g, 17,7 mmol) y bicarbonato de potasio (1,82 g, 18,1 mmol) a una solución de (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanohidrazida (3,0 g, 17,5 mmol) en agua (17 ml). Se agitó la mezcla de reacción 30 minutos a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado de color blanco. Se filtró el precipitado y se lavó con agua seguido de una mezcla de éter-hexano (1:1) proporcionando el compuesto del título.

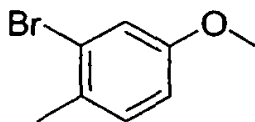
RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 6,57 (a s, 2H), 6,20 (a s, 1H), 1,80 (s, 3H).

Etapla 4: 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehido

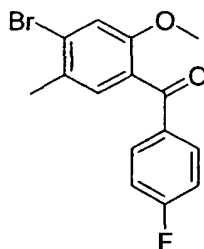
Se puede preparar 7-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona como se describe en el Ejemplo 1A; su preparación también se describe en la patente de EE.UU. 5.552.437. Se calentaron 7-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona (11,42 g, 34,3 mmol) y NMO (13,9 g, 102,8 mmol) en 110 ml de dioxano a reflujo durante 6 horas. Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se retiró el disolvente. Se diluyó el compuesto bruto en EtOAc y se lavó con NH₄Cl aq, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 10,20 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,85 (1H, m), 7,68 (3H, m), 7,38 (2H, m) y 6,51 (1H, s).

Etapla 5: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino]metil]-2H-cromen-2-ona

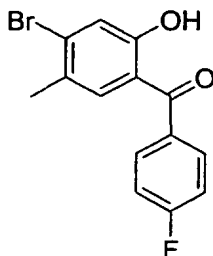
Se calentó a reflujo una solución del aldehído anterior (210 mg, 0,78 mmol), (2S)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (200 mg, 1,02 mmol) y PPTS (20 mg, 0,08 mmol) en 2 ml de tolueno con una trampa de Dean-Stark durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró hasta sequedad. Posteriormente, se añadió etanol (2 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (30 mg, 0,78 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 30 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (cloroforme-etanol: 95:5) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,70 (d, 2H, J = 6 Hz), 1,81 (s, 3H).

Ejemplo 24-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino]metil]-6-metil-2H-cromen-2-onaEtapla 1: 3-bromo-4-metilanisol

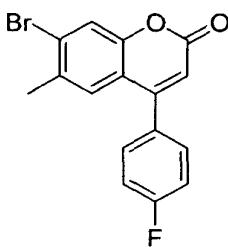
Se añadió H₂SO₄ concentrado (56 ml) a una suspensión de 5-metoxi-2-metilanilina (5,00 g, 36,4 mmol) en agua (144 ml) a 10 °C, al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C. Transcurridas 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla hasta 3 °C y se añadió, gota a gota, una solución de nitrito de sodio (3,77 g, 54,7 mmol) en agua (20 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Transcurrida 1 h a 3 °C, se vertió la mezcla heterogénea de color amarillo en una solución a 5 °C de CuBr (52,0 g, 364 mmol) en HBr acuoso de 48 % (260 ml). Se calentó la mezcla oscura a 60 °C durante 2 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se sometió a extracción con Et₂O (3x) (se añadió Na₂S₂O₃ sólido en el procedimiento de extracción para la decoloración parcial). Se lavaron las partes orgánicas combinadas con NaOH 1N (3x), Na₂S₂O₃ ac. 10 % y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de líquido de color naranja que se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 2: (4-bromo-2-metoxi-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona

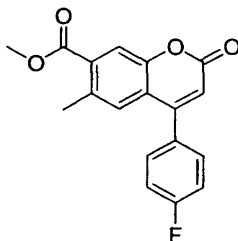
Se añadió, gota a gota, cloruro de 4-fluorobenzoilo (1,40 ml, 11,9 mmol) a una suspensión de AlCl_3 (1,73 g, 13,0 mmol) en 1,2-diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente. Transcurridos 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-4-metilanisol (2,17 g, 10,8 mmol) en 1,2-diclorometano (2 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h, se vertió en 200 ml de agua-hielo, se agitó durante 20 min y se sometió a extracción con CHCl_3 (3x). Se lavaron las partes orgánicas combinadas con NaHCO_3 ac. al 5 %, salmuera, se secó ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexano: 5:95) proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,86 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 3: (4-bromo-2-hidroxi-5-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona

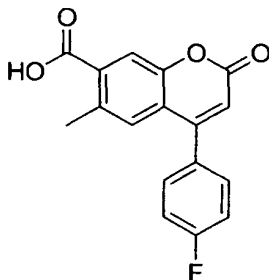
Se añadió una solución de (4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona (1,80 g, 5,57 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) durante 10 minutos a una solución de BBr_3 a 0 °C (1,05 ml, 11,1 mmol) en el mismo disolvente (14 ml) y se agitó la mezcla resultante a 0 °C. Transcurridas 1,5 h, se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de agua-hielo, se agitó de forma vigorosa durante 10 minutos y se sometió a extracción con CHCl_3 (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 11,46 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 4: 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2H-cromen-2-ona

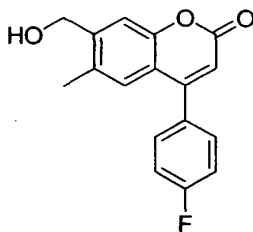
Se calentaron (4-bromo-2-hidroxi-5-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona (1,61 g, 5,21 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (2,26 g, 6,77 mmol) en tolueno a reflujo (15 ml) durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se sometió el sólido amarillo obtenido a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-tolueno, de 0 % a 2 %) proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 5: 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-7-carboxilato de metilo

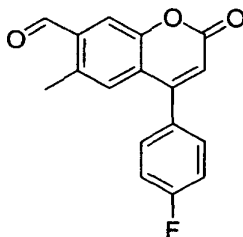
Se añadieron sucesivamente DMSO (17 ml) y Et₃N 0,828 ml, 5,94 mmol) a una suspensión de 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2H-cromen-2-ona (0,990 g, 2,97 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,485 g, 0,594 mmol) en MeOH (10 ml). Se calentó la mezcla a 65 °C bajo atmósfera de monóxido de carbono durante 18 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml) y se sometió a extracción con CHCl₃ (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-tolueno, de 3 % a 5 %) proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,85 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-7-carboxílico

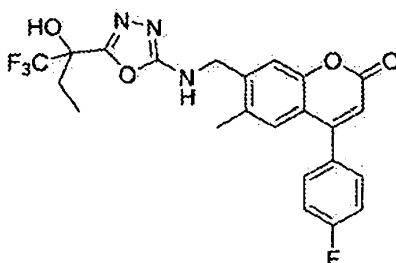
Se añadió una solución de LiOH 1N (11,6 ml, 11,6 mmol) a una solución de 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-7-carboxilato de metilo (0,722 g, 2,31 mmol) en THF (23 ml), y se calentó la mezcla a 65 °C durante 16 h. A temperatura ambiente, se neutralizó la mezcla con HCl 1N y se concentró. Se agitó el residuo con THF (25 ml) y HCl 2N (50 ml) durante 16 h. Se recogió el precipitado por medio de filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto del título sin purificación posterior. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 7: 4-(4-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6-metil-2H-cromen-2-ona

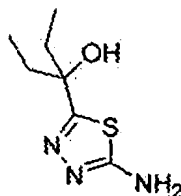
Se añadió gota a gota cloroformato de isobutilo (0,775 ml, 5,97 mmol) a ácido 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-7-carboxílico (0,594 g, 1,99 mmol) y Et₃N (1,11 ml, 7,96 mmol) en THF (13 ml) a 0 °C. Transcurrida 1 h, se añadió de forma rápida una solución preparada de nuevo de NaBH₄ (0,377 g, 9,96 mmol) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, se inactivó usando NH₄Cl saturado y se sometió a extracción con EtOAc (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con HCl 1 N, NaHCO₃ al 5% y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-CHCl₃, 30:70, posteriormente 35:65 y posteriormente 40:60) proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,65 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,55 (t, 1H), 2,26 (s, 3H).

Etapla 8: 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehido

- 5 Se agitó 4-(4-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6-metil-2H-cromen-2-ona (0,487 g, 1,71 mmol) en CH_2Cl_2 (350 ml) con MnO_2 activado (2,23 g, 25,7 mmol) durante 65 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celita y se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 10,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,66 (s, 3H).

Etapla 9: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-6-metil-2H-cromen-2-ona

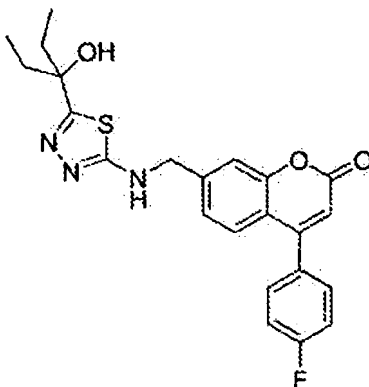
- 10 En un matraz de fondo redondo equipado con condensador y una trampa de Dean-Stark, se calentaron 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehido (0,357 g, 1,26 mmol) y 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (0,32 g, 1,52 mmol) en tolueno a reflujo (8 ml) durante 2 h en presencia de p-toluensulfonato de piridinio (32 mg, 0,126 mmol). Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en EtOH (6 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaHB₄ (48,0 mg, 1,26 mmol). Trascurridos 15 min a 0 °C, se inactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl sat. y se sometió a extracción con EtOAc (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOH- CHCl_3 , de 3 % a 4 %) proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,66 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).

Ejemplo 37-(2-[(5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-onaEtapla 1: 3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentan-3-ol

- 25 Se añadió en primer lugar n-butilitio 1,6 M hexanos en (30,9 ml, 49,4 mmol) seguido 15 min más tarde de clorotrimetilsilano (6,27 l, 48,4 mmol) a una solución de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (disponible comercialmente) (2,5 g, 24,72 mmol) a -78 °C en THF (200 ml, 0,1 M). Se elevó la temperatura hasta -20 °C durante 15 minutos y se enfrió de nuevo hasta -78 °C. Se añadieron más hexanos en n-butilitio 1,6M (15,45 ml, 24,72 mmol) seguido 15 min más tarde de 3-pentanona (2,62 ml, 24,72 mmol). Posteriormente, se calentó la solución hasta temperatura ambiente (durante la noche). Se inactivó la mezcla de reacción con una solución saturada de NH_4Cl y se retiró THF a vacío. Se sometió a extracción la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en columna (100 % de EtOAc) dando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 6,3 (s, 2H), 4,4 (s, 1H), 2,0-1,7 (m, 4H),

0,9 (t, 6H).

Etapas 2: 7-(2-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

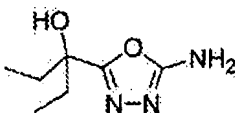


Se agitó durante la noche una mezcla de 3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentan-3-ol (0,129 g, 0,689 mmol), 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehído (0,200 g, 0,746 mmol) y ácido acético (7,94 μ l, 0,138 mmol) en benceno (2:5 ml) a reflujo con una trampa de Dean-Stark. Tras enfriar, se diluyó la mezcla en THF (5 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,731 g, 3,45 mmol). A continuación, se agitó la mezcla a 45 °C durante 3 h. Se inactivó la reacción con una solución de NaHCO₃ saturada y se repartió entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía con hexano-EtOAc-MeOH, de 50:50:0 a 0:98:2 dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,7 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,5 (s a, 1H), 2,0-3,75 (m, 4H), 0,9 (t, 6 H).

Ejemplo 4

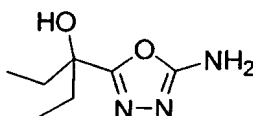
7-([5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

Etapas 1a: 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)pentan-3-ol

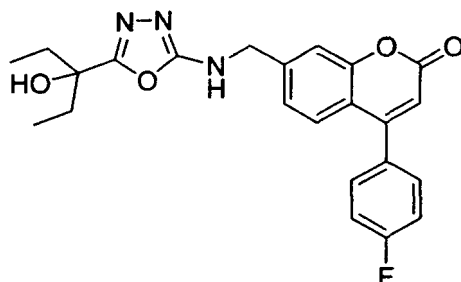


Se añadió una suspensión de 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (8,00 g, 50,9 mmol; Chemical Abstract, 1966, 64, 3558a) en THF a una solución de bromuro de etil magnesio (200 mmol) en 300 ml de THF a 0 °C. Se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y 30 min más tarde se inactivó con NH₄Cl. Tras la extracción con EtOAc y el secado sobre MgSO₄, se retiró el disolvente. De este modo, se trituró el producto bruto, se filtró y se secó dando el compuesto del título.

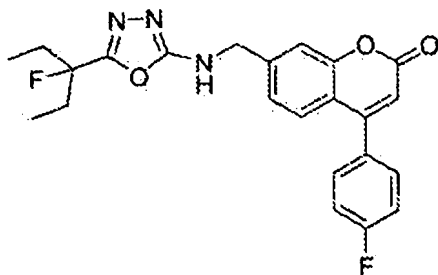
Etapas 1b: 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)pentan-3-ol



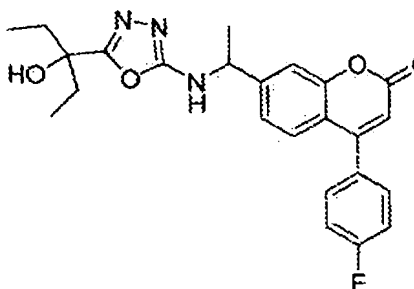
Se calentó una mezcla de 2-etil-2-hidroxi-butanoato de metilo (19,7 g, 134,7 mol) e hidrato de hidrazina (14 ml) a 130 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiró el exceso de reactivo a vacío para dar lugar a la hidrazida. Se añadió por partes BrCN (13,8 g, 131 mmol) a esta hidrazida y KHCO₃ (13,8 g, 138 mmol) en 150 ml de agua. Tras 90 minutos de agitación, se filtró el sólido, se lavó con éter y se secó dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 6,20 (s a, H), 4,25 (s, 1H), 0,88 (t, 6H).

Etapla 2: 7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-H-cromen-2-ona

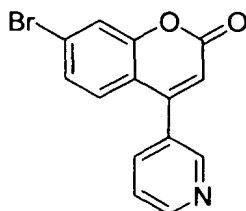
Se sometió a reflujo una mezcla 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)pentan-3-ol (0,446 g, 2,6 mmol) y 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehído (0,350 g, 1,3 mmol) en 5 ml de tolueno con una trampa de Dean-Stark durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se retiró el disolvente y la imina bruta se diluyó en etanol (8 ml) a 0 °C. Se añadió NaBH₄ sólido (49 ml) a la solución y transcurridos 30 minutos de agitación se añadió NH₄Cl acuoso para destrozarse el exceso de hidruro. Tras dilución con EtOAc-salmuera, se secó la fase orgánica con MgSO₄. La purificación sobre gel de sílice con tolueno-EtOAc (2:8) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (t a, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), 0,85 (t, 6H).

Etapla 3: 7-([5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

Se añadió gota a gota una solución de imina obtenida en la etapa previa (270 mg, 0,641 mmol) en CH₂Cl₂ a una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (100 µl, 0,77 mmol) en CH₂Cl₂ pre-enfriada a -78 °C. Se agitó la solución hasta -78 °C, y se calentó a temperatura ambiente. Trascurridos 40 min a temperatura ambiente, se decantó la mezcla de reacción de forma rápida sobre una solución de NaBH₄ (0,20 mg, 5,3 mmol) en EtOH (10 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. Se separó la mezcla de reacción entre EtOAc y una solución ac. saturada de NH₄OAc/NaCl. Se separaron las fases y se sometió a extracción la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel del sílice (20-60 % EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,67 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 1,95-2,17 (m, 4H), 0,91 (t, 6H).

Ejemplo 57-(1-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)etil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,79 mmol) a una solución de la imina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 4, etapa 2, (0,159 g, 0,37 mmol) en 5 ml de THF a -90 °C. Se llevó la mezcla de reacción hasta 0 °C y se inactivó con NH₄Cl. Tras la extracción con EtOAc, el secado con MgSO₄ y la evaporación, se purificó el material bruto sobre gel de sílice con tolueno-EtOAc (2:8) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,66 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 5H), 7,19 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,63 (d, 3H), 0,80 (m, 6H).

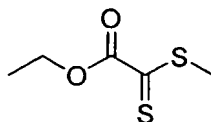


Se calientan 7-hidroxi-4-(3-piridil)cumarina (1,48 g, 6,19 mmol) disponible comercialmente y dibromuro de trifenilfosfina (5,22 g, 12,4 mmol) en un baño de arena a 320-350 °C durante 1,5 h. Se extrae el sólido frío con etanol (200 ml) y gel de sílice (100 g) y se evapora hasta sequedad. La cromatografía en columna (tolueno/acetona; 80:20) proporciona 7-bromo-4-piridin-3-il-2H-cromen-2-ona.

Ejemplo 6B

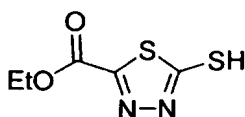
7-({5-[d ciclopropil(hidroxil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}tio)-4-piridin-3-il-2H-cromen-2-ona

Etapla 1: (metiltio)(tioxo)acetato de etilo



Se añadió trietilamina (34,1 ml, 245 mmol) y cloroacetato de etilo (10 g, 81,6 mmol) a una mezcla de azufre (5,23 g, 163 mmol) y DMF (100 ml). Transcurridas 3,5 h se añadió yodometano (5,59 ml, 89,8 mmol) y se agitó la mezcla 1 h a temperatura ambiente. Se añadió Et₂O-agua y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se retiró el disolvente dando el compuesto del título que se usó sin purificación posterior durante la etapa próxima. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 4,38 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

Etapla 2: 5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo



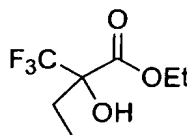
Se colocó a reflujo (metiltio)(tioxo)acetato de etilo (20,0 g, 122 mmol) e hidrazincarboditioato de potasio (R.S. Drago y col., JACS (1983) 105, 2287) (17,8 g, 122 mmol) durante la noche en etanol (500 ml). Se concentró la solución y se añadió EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1M, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo sobre gel de sílice (hexanos-acetona, 80:20) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 4,43 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

Etapla 3: Diciclopropil(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol

Ejemplo 6

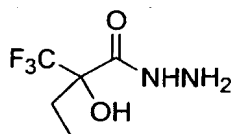
(+) y (-) 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona

Etapla 1: 2-hidroxi-2-(trifluorometil)butanoato de etilo



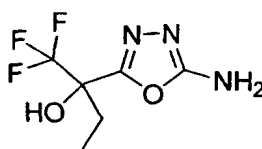
- 5 Se añadió gota a gota en 90 minutos una solución de EtMgBr 3,0 M en éter (252 ml) a una solución de trifluoropiruvato de etilo (129,0 g, 758 mmol) a -78 °C en éter. Se llevó la solución en aproximadamente 1 h hasta aproximadamente -10 °C y se vertió sobre 2l de NH₄Cl saturado. Se separaron las capas y se sometió a extracción la fase acuosa con éter (3x500 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente. La destilación a 50-65 °C (30 mm de Hg) dio lugar al compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 5,4 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,3 (t, 3H) y 0,93 (t, 3H).

Etapas 2: 2-hidroxi-2-(trifluorometil)butanohidrazida



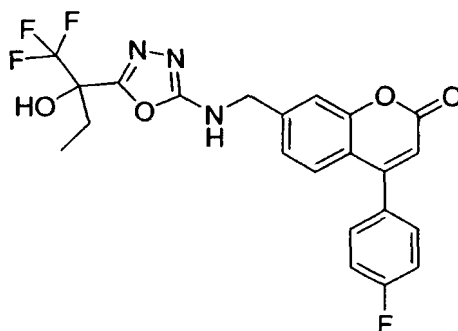
- 10 Se calentaron el éster de etilo de la etapa 1 (50,04 g, 250 mmol) e hidrato de hidrazina (25,03 g, 50 mmol) a 80 °C durante 18 h. Se retiró el exceso de hidrazina a vacío y se filtró el producto bruto a través de un lecho de gel de sílice con EtOAc-hexano (aproximadamente 3 l) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 9,7 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,85 (m, 1H) y 0,95 (t, 3H).

Etapas 3: 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol



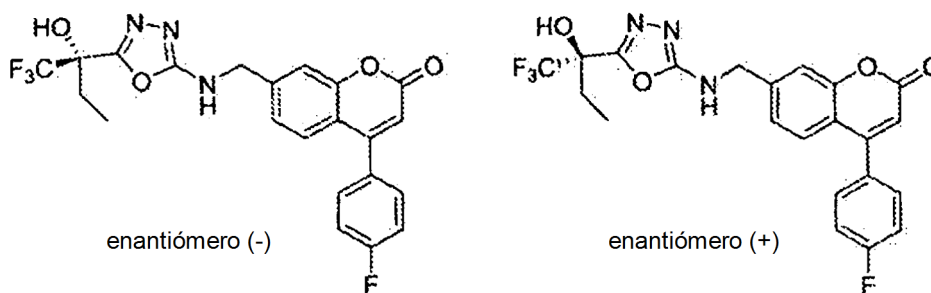
- 15 Se añadió KHCO₃ (18,33 mg, 183 mmol) seguido de BrCN (19,39 g, 183 mmol) por partes a hidrazida (34,07 g, 183 mmol) de la etapa 2 en 275 ml de agua. Transcurridas 3 h, se filtró el sólido, se lavó con agua fría y se secó proporcionando el compuesto del título. Se pudo recuperar compuesto adicional a partir de la fase acuosa por medio de extracción (éter-hexano, 1:1). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 6,54 (s, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 1H) y 0,99 (m, 3H).

- 20 Etapas 4: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-2H-cromen-2-ona



- 25 Se sometió a reflujo una mezcla de oxadiazol (14,41 g, 68,2 mmol) de la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehído (14,1 g, 52,5 mmol) en tolueno (160 ml) con 10 % de PPTS y se dejó durante la noche. El sistema se equipó con una trampa de Dean-Stark para la recogida de agua. Se retiró el disolvente y se diluyó el aceite bruto (RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 9,33 (1H, s, imina)) obtenido con EtOH (aproximadamente 75 ml) a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1,9 g) a esta solución por partes y se inactivó la reacción con una solución de NH₄Cl transcurridos 45 minutos. Se saturó la mezcla con NaCl y se sometió a extracción con EtOAc (3x200 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando tolueno-EtOAc (55:45) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m, 1H) y 0,98 (t, 3H).

Etapas 5: Separación en columna de HPLC quiral de enantiómeros (+) y (-) de 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-2H-cromen-2-ona

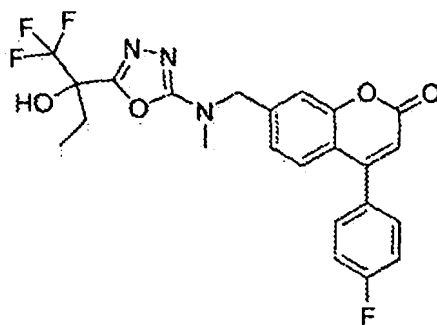


Se inyectó una solución de (\pm) 4-(4-fluorofenil)-7-([(5-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]2H-cromen-2-ona (0,5,0,6 g) en EtOH-hexano (30:70, aproximadamente 40 ml) en una columna de HPLC preparativa CHIRAL PAK AD® (5 cm x 50 cm) (eluyendo con EtOH/hexano, 30/70 con detección de UV a 280 nm). Se separaron los enantiómeros, presentando el enantiómero de elución más rápida un tiempo de retención de ~ 34 minutos para el enantiómero (-) y presentando el enantiómero de elución más lenta un tiempo de retención de ~ 49 minutos para el enantiómero (+)

Ejemplo 7

4-(4-fluorofenil)-7-([(5-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)(metil)amino)metil]-2H-cromen-2-ona

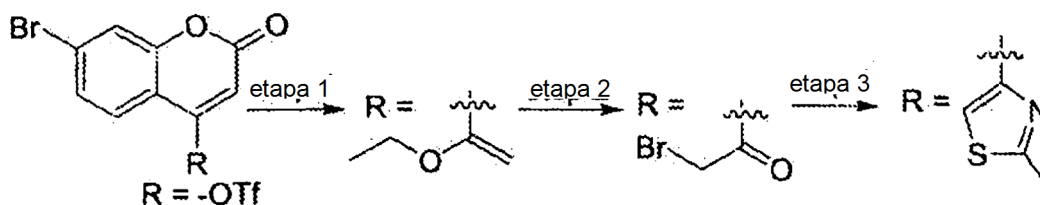
Etapas 1: 4-(4-fluorofenil)-7-([(5-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)(metil)amino)metil]-2H-cromen-2-ona



Se calentaron el isómero (-) de 4-(4-fluorofenil)-7-([(5-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-2H-cromen-2-ona (0,100 g, 0,22 mmol), yoduro de metilo (2 ml) y K_2CO_3 (0,061 g, 0,44 mmol) a 50 °C hasta la desaparición del material de partida. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc-agua. Se separó la fase orgánica, se secó y se retiró el disolvente. La purificación sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 8:2) dio el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,68 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,8 (q, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 8A

7-bromo-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona se puede preparar como se muestra a continuación:



Etapas 1: 7-bromo-4-(1-etoixivinil)-2H-cromen-2-ona

Se añadió tributil(1-etoixivinil)estaño (4,8 ml, 14,2 mmol), $(Ph_3P)_4Pd$ (0,790 g, 0,7 mmol) y LiCl (1,74 g, 41 mmol) a una solución de 7-bromo-4-trifluorometanosulfoniloxicumarina (5,1 g, 13,7 mmol) en dioxano. Se sometió la mezcla a reflujo durante 4 h, se enfrió y se repartió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc. Se separaron las fases y se sometió a

extracción la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente y se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 95:5) y se trituró en hexano/ Et_2O dando el compuesto del título.

Etapa 2: 7-bromo-4-(bromoacetil)-2H-cromen-2-ona

- 5 Se añadió N-bromosuccinimida (1,3 g, 14,2 mmol) a una solución de 7-bromo-4-(1-etoxivinil)-2H-cromen-2-ona (2,0 g, 6,8 mmol) en THF y H_2O con agitación durante 30 minutos. Se añadió tolueno y se evaporó el disolvente. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc : 80:20) dando el compuesto del título.

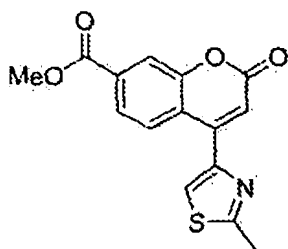
Etapa 3: 7-bromo-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona

- 10 Se añadió tioacetamida (0,138 g, 1,8 mmol) a una solución de 7-bromo-4-(bromoacetil)-2H-cromen-2-ona (0,605 g, 1,7 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente y a 100 °C durante la noche. Una vez se hubo enfriado hasta temperatura ambiente, se repartió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc. Se separaron las fases y se sometió a extracción la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente y se lavó el residuo en hexanos/ Et_2O dando el compuesto del título.

15 **Ejemplo 8B**

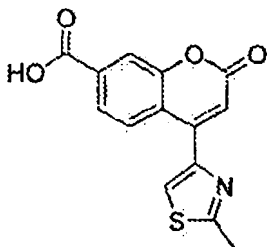
7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona

Etapa 1: 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromen-7-carboxilato de metilo



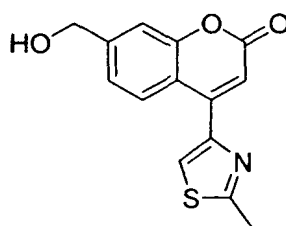
- 20 Se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,26 mmol) y $[\text{Pd}(\text{ddpf})\text{Cl}_2]_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,593 g, 0,73 mmol) a una solución de 7-bromo-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona (1,17 g, 3,63 mmol) en DMSO (21 ml) y metanol (12 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 65 °C con un globo de monóxido de carbono. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc- CH_2Cl_2 (9:a), se lavó con agua (3x) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (hexanos-EtOAc, 8:2) proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromen-7-carboxílico



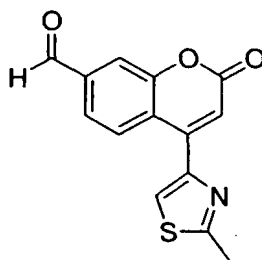
- 30 Se añadió hidróxido de litio 1M (16,6 ml, 16,6 mmol) a una solución de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromen-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,32 mmol) en THF (33 ml). Se calentó la reacción a 65 °C durante 90 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. Posteriormente, se añadió una solución de HCl 2 N al residuo se agitó la mezcla durante 1 h. Se filtró el polvo dando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

Etapa 3: 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona



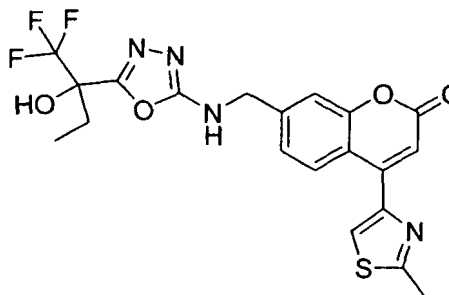
Se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,63 mmol) seguida de cloroformato de isobutilo (0,94 ml, 7,23 mmol) durante 15 minutos a una solución de ácido 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromen-7-carboxílico (0,962 g, 2,41 mmol) en THF (16 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y se añadió borohidruro de sodio (0,456 g, 12,0 mmol) en agua (12 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C, se inactivó con una solución de NH₄Cl y se sometió a extracción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-EtOAc, de 4:6 a 2:8) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 2,82 (s, 3H).

Etapas 4: 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehído



Se añadió MnO₂ (1,85 g, 21,2 mmol) a una solución de 7-(hidroximetil)-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona (0,387 g, 1,42 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una segunda parte de MnO₂ (1,85 g, 21,2 mmol) y 3 h más tarde se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante trituración en CH₂Cl₂-MeOH (9:1) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 10,12 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

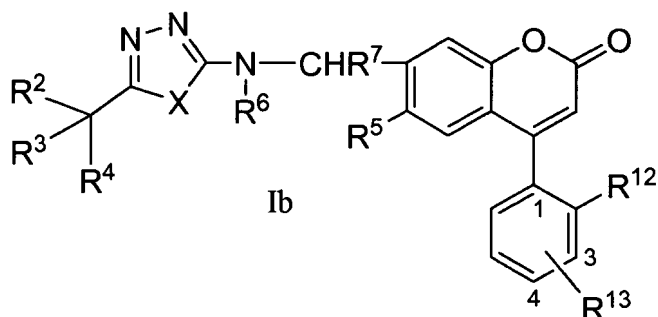
Etapas 5: 7-[(5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona



Se añadió PPTS (0,019 g, 0,07 mol) a una solución de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehído (0,200 g, 0,74 mmol) y 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluorobutano-2-ol (0,202 g, 0,96 mmol) en tolueno (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 6 h. Tras evaporación, se diluyó el residuo en EtOH (2 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,74 mmol). Transcurridos 15 minutos, se inactivó la reacción con una solución saturada de NH₄Cl, se sometió a extracción EtOAc y posteriormente se lavó con agua y salmuera. Se evaporó el disolvente y se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo-etanol, 95:5) dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,27 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 0,98 (m, 3H).

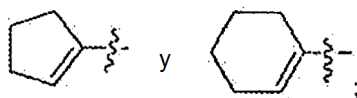
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural Ib



y sus sales y solvatos aceptables farmacéuticamente, en la que:

- 5 **X** está seleccionado entre -O- y -S-;
R² está seleccionado entre el grupo constituido por H, -OH, -F, -alquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₃ y -OC(O)alquilo C₁₋₃;
R³ está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más de flúor, -alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, -alqueno C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalqueno C₅₋₇ y -Z;
10 **R⁴** está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más de flúor, -alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, -alqueno C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalqueno C₅₋₇, y -Z;
o **R³** y **R⁴** juntos representan oxo;
o **R³** y **R⁴** están unidos junto con el carbono al cual se encuentran unidos para formando un anillo seleccionado entre el grupo constituido por un anillo cicloalquilo C₃₋₆ y un anillo cicloalqueno C₅₋₇, con la condición de que cuando **R³** y **R⁴** estén unidos junto con el carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo cicloalqueno C₅₋₇, no existe doble enlace en la posición C-1 del anillo;
15 o **R²**, **R³** y **R⁴** están unidos junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos formando un anillo cicloalqueno seleccionado entre;



- 20 **R⁵** se encuentra ausente o es un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y halo;
R⁶ está seleccionado entre el grupo constituido por (a) -H, (b) -alquilo C₁₋₄, (c) -C(O)alquilo C₁₋₄ y (d) -C(O)fenilo sustituido de manera opcional con -alquilo C₁₋₄;
R⁷ está seleccionado entre el grupo constituido por (a) -H, (b) -alquilo C₁₋₄, (c) -cicloalquilo C₃₋₆, (d) fenilo opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de forma independiente en cada aparición entre el grupo constituido por -alquilo C₁₋₄, -F y -Cl, y (e) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
25 **R⁸** es seleccionado entre el grupo constituido por -H y -alquilo C₁₋₄;
R⁹ es seleccionado entre el grupo constituido por -COOR¹, -C(O)H, -CN, CR¹R¹OH, -OR¹, -S-alquilo C₁₋₆ y -S-cicloalquilo C₃₋₆;
30 **R¹⁰** está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -COOR¹;
R¹¹ está seleccionado entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;
Z está seleccionado entre el grupo constituido por
35 (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
(b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno o cuatro átomos de nitrógeno,
(c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
40 (d) fenilo, y
(e) -CH₂-fenilo y -CH₂-dioxolanilo,

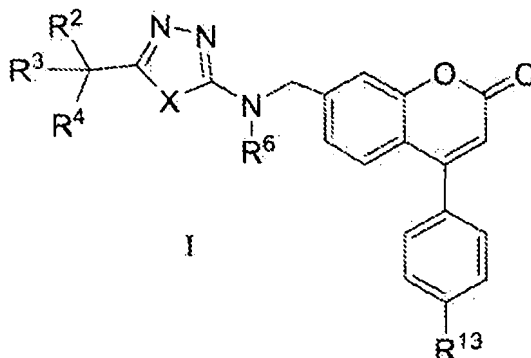
y encontrándose Z opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de forma independiente en cada aparición entre el grupo constituido por (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilo C₁₋₃, opcionalmente

sustituido con uno o más de halo, (iv) -Oalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más de halo, (v) -Ocicloalquilo C₃₋₆, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN y (ix) -NR¹⁰R¹¹;

R¹² está seleccionado entre el grupo constituido por -H y -F; y

R¹³ se encuentra ausente o es un sustituyente en la posición -3 o -4 y está seleccionado entre el grupo constituido por (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilo C₁₋₃ sustituido de manera opcional con uno o más de halo, (iv) -Oalquilo C₁₋₃ sustituido de manera opcional con uno o más de halo (v) -Ocicloalquilo C₃₋₆, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN y (ix) -NR¹⁰R¹¹.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural 1



y sus sales y solvatos aceptables farmacéuticamente.

3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

- 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)(isopropil)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-6-metil- 2H-cromen-2-ona;
 N-[[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil]-N-{5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-feniletal]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletal]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)(metil)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletal]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 5-{7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2-oxo-2H-cromen-4-il}benzonitrilo;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxiciclopentil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metilmetil]-2H-cromen-2-ona;
 (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 7-[(5-[1-etil-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 7-[(5-[1-etilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 4-[[3-(difluorometoxi)fenil]-7-[(1-etoxil-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 (+)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 (-)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona;
 7-[(5-[1-etil-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2H-cromen-2-ona;
 6-cloro-7-[(5-[1-etil-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-fenil-2H-cromen-2-ona;
 7-[(5-[1-etil-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(3-metilfenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-[(5-[1-etil-1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

- 7-({[5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil}-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil}-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il](metil)amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 5 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(3-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2,4-difluorofenil)-7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(3-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-etil-1-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona;
 10 7-({[5-(diciclopropil(hidroxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 N-[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-([4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil)acetamida;
 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino}metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
 7-({[5-(terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]metil}-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
- 15 y sus sales aceptables farmacéuticamente y sus solvatos.
4. El compuesto de la reivindicación 1 que está seleccionado entre el grupo constituido por:
- 4-(4-fluorofenil)-7-({[5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-6-metil-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-({[5-([1S]-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona;
 20 3-(7-({[5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2-oxo-2H-cromen-4-il)benzonitrilo;
 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-({[5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona;
 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-7-({[5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona;
 25 7-({[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-4-(3-etil-1-hidroxipropil)-2H-cromen-2-ona;
 4-(4-fluorofenil)-7-({[5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona;
 (-) 4-(4-fluorofenil)-7-({[5-(1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metil)-2H-cromen-2-ona;
- y sus sales y solvatos aceptables farmacéuticamente.
- 30 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una de sus sales y solvatos aceptables farmacéuticamente y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales o solvatos aceptables farmacéuticamente para su uso en terapia.
- 35 7. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales o solvatos aceptables farmacéuticamente para la fabricación de un medicamento para evitar la síntesis, la acción o la liberación de leucotrienos.
8. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales o solvatos aceptables farmacéuticamente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, el tratamiento de aterosclerosis, la prevención o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis, la prevención o la reducción del riesgo de un episodio de enfermedad aterosclerótica, la interrupción o ralentización de una progresión de placa aterosclerótica, el efecto de regresión de una placa aterosclerótica o la prevención o reducción del riesgo de ruptura de placa aterosclerótica.
- 40 9. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales o solvatos aceptables farmacéuticamente en un compuesto de alteración de lípidos.