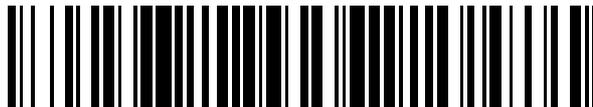


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 528**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10704746 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **14.12.2011 EP 2393782**

54 Título: **Ésteres de (1-fenil-2-piridin-4-il)etilo del ácido benzoico como inhibidores de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

06.02.2009 EP 09001660

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

13.02.2013

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)

Via Palermo, 26/A

43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

AMARI, GABRIELE;

ARMANI, ELISABETTA y

DELCANALE, MAURIZIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 528 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

Ésteres de (1-fenil-2-piridin-4-il)etilo del ácido benzoico como inhibidores de fosfodiesterasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más particularmente, la presente invención se refiere a los derivados del alcohol de 1-fenil-2-piridinil alquilo, los procedimientos para la preparación de los mismos, las composiciones que los comprende, las combinaciones y los usos terapéuticos de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La obstrucción de las vías respiratorias caracteriza a un número de enfermedades respiratorias graves que incluyen el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los sucesos que llevan a la obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, aumento de la producción de moco e inflamación.

15 Los fármacos para el tratamiento de las enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC se administran actualmente por inhalación. Una de las ventajas de la vía inhalatoria sobre la sistémica es la posibilidad de administrar el fármaco directamente en el sitio de acción, evitando cualquier efecto secundario sistémico, proporcionando de este modo una respuesta clínica más rápida y un índice terapéutico más elevado.

20 Los corticosteroides inhalados son la terapia de mantenimiento actual de elección para el asma y junto con los agonistas β_2 broncodilatadores para el alivio de los síntomas agudos, forman la base principal de la terapia actual para la enfermedad. La gestión actual de la EPOC es principalmente sintomática por medio de terapia broncodilatadora con anticolinérgicos inhalados y con agonistas inhalados del adrenoceptor β_2 . Sin embargo, los corticosteroides no reducen la respuesta inflamatoria en la EPOC como lo hacen en el asma.

25 Otra clase de agentes terapéuticos que son objeto de investigación en vista de sus efectos antiinflamatorios para el tratamiento de las enfermedades respiratorias inflamatorias tales como asma y EPOC está representada por los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasa (PDE), en particular la fosfodiesterasa de tipo 4 (mencionada en lo sucesivo en el presente documento como PDE4).

30 Se han desvelado diversos compuestos que actúan como inhibidores de la PDE4. Sin embargo, se ha limitado la utilidad de varios inhibidores de PDE4 de primera generación tales como rolipram y piclamilast debido sus efectos secundarios no deseados tales como náuseas, secreción de ácido gástrico y emesis debido a su acción sobre la PDE4 en el sistema nervioso central y debido a la acción sobre la PDE4 en las células parietales en el intestino.

Se ha investigado ampliamente la causa de dichos efectos secundarios.

35 Se ha descubierto que la PDE4 existe en dos formas distintas que representan diferentes conformaciones, que se designaron como sitio de unión a rolipram de alta afinidad o HPDE4, presente en particular en el sistema nervioso central y en las células parietales, y sitio de unión a rolipram de baja afinidad o LPDE4 (Jacobitz, S y col. Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899), que se encuentra en las células inmunes e inflamatorias. Aunque parece que ambas formas presentan actividad catalítica, difieren con respecto a su sensibilidad a los inhibidores. En particular, los compuestos con mayor afinidad por la LPDE4 parecen menos propensos a inducir efectos secundarios tales como náuseas, emesis y aumento de la secreción gástrica.

40 El esfuerzo para determinar como objetivo a la LPDE4 ha dado como resultado una ligera mejora en la selectividad para los inhibidores de la PDE4 de segunda generación tales como cilomilast y roflumilast. Sin embargo, incluso estos compuestos no se proporcionan con una buena selectividad hacia LPDE4.

Los compuestos con actividad selectiva de inhibición de la LPDE4 se desvelan en el documento de Patente WO2009/018909.

Los alcoholes de 1-fenil-2-piridinil alquilenos y su uso como inhibidores de la PDE4 también se describen en el documento de Patente WO 2008/006509.

45 Los inhibidores de la PDE4 que ponen de relieve una subestructura de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxi-benzamida se conocen a partir del documento de Patente WO95/01338 y se da una visión general de los inhibidores de la PDE4 en "Expert Opin. Ther. Patentes 2005, 15 (7), 773-787.

La presente invención proporciona un conjunto de nuevos inhibidores de PDE4 potentes que tienen excelente selectividad de la LPDE4.

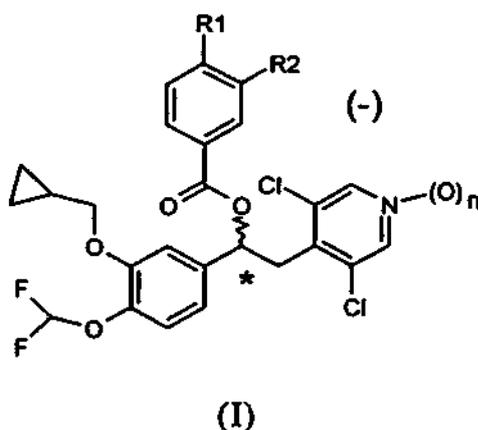
50 De forma sorprendente, se ha descubierto que la presencia de sustituyentes sulfonamido en el resto de benzoato mejora notablemente la potencia.

Además, se ha encontrado de forma sorprendente que los derivados de sulfonilamido de la presente invención, que son enantiómeros (-) (véase el átomo de carbono marcado con un asterisco a continuación) son más potentes que los correspondientes enantiómeros (+) y racematos.

5 Ahora se ha descubierto que un efecto terapéutico inesperadamente beneficioso, en particular un efecto sinérgico, se obtiene en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias cuando los compuestos de la presente invención se usan en combinación con un agonista β_2 de acción prolongada.

Sumario de la invención

10 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en forma de enantiómeros (-), que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4), a los procedimientos para la preparación de los mismos, a las composiciones que los comprende y a los usos terapéuticos de los mismos



en la que

- 15 n es 0 ó 1;
R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre el grupo que consiste en:
- alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 - OR3 en el que R3 es un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo C_3-C_7 ; y
 - $HNSO_2R4$ en el que R4 es un alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- 20

en la que al menos uno de R1 y R2 es $HNSO_2R4$.

La presente invención también incluye los hidratos, solvatos, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo las sales de sodio, potasio y lisina.

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se indica en el Esquema 1, que comprende la reacción del aldehído (1) con metildicloropiridina (2) para obtener el alcohol racémico (3). Este último se condensa después con un ácido quiral tal como (S)-naproxeno o ácido (S)-acetilmandélico para obtener una mezcla diastereomérica (10) ó (5), respectivamente, de acuerdo con las vías 1 ó 2 del esquema 1. La separación en los diastereoisómeros individuales (11) y (13) ó (6) y (8) respectivamente, se lleva a cabo por cromatografía, cristalización u otros procedimientos bien conocidos, dando

30 después de la escisión, los alcoholes enantioméricos (-) (12) y (+) (14) ó (+) (7) y (-) (9) respectivamente. Finalmente, por reacción con un ácido benzoico (15) adecuado, los enantiómeros (+) (14) ó (+) (7) dan los compuestos de fórmula general (I).

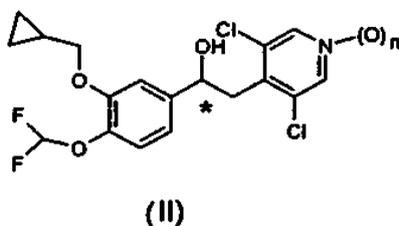
35 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0 como se indica en el Esquema 1, que comprende la reacción de cualquier alcohol enantiomérico, por ejemplo (+) (14), con un ácido benzoico (15).

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 como se indica en el Esquema 1, que comprende la oxidación del alcohol enantiomérico (+) (14) por medio de un agente de oxidación tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno para

obtener el enantiómero (+) del alcohol (7), que por reacción con un ácido benzoico de fórmula (15) da los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1.

5 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 como se indica en el Esquema 1, que comprende la oxidación de los ésteres de fórmula (I) en la que n es 0 por medio de un agente de oxidación tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno.

La presente invención también se refiere a los compuestos intermedios de fórmula general (II)



10 en la que n es como se ha definido anteriormente y el átomo de carbono representado con un asterisco a continuación muestra una configuración (S).

La presente invención también proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención en particular proporciona las preparaciones farmacéuticas adecuadas para su administración por inhalación.

15 La presente invención también proporciona las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con un segundo componente seleccionado entre las clases de agonistas β_2 de acción prolongada, antagonistas de M3 y corticosteroides.

20 La presente invención también proporciona las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con un agonista β_2 de acción prolongada seleccionado entre el grupo que consiste en carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, formoterol, levalbuterol, terbutalina, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020.

La presente invención también proporciona las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con un antagonista de M3 seleccionado entre el grupo que consiste en aclidinio, tiotropio, ipratropio y oxitropio.

25 La presente invención también proporciona las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con un corticosteroide seleccionado entre el grupo que consiste en dexametasona, fluticasona, furoato de fluticasona, prednisolona, betametasona, budesónida, mometasona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona, ciclesonida, TPI-1020, beclometasona, dipropionato de beclometasona, prednisona, deflazacort, hidrocortisona, QAE-397 y flunisolida.

30 En una realización preferente, la presente invención proporciona las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con formoterol o con carmoterol.

La presente invención también proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso como un medicamento.

También se proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que está implicada la actividad de los receptores de la PDE4 y se desea la inhibición de la actividad del receptor de la PDE4.

35 La presente solicitud también describe un procedimiento para la prevención o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que está implicada la actividad de los receptores de la PDE4 y se desea la inhibición de la actividad del receptor de la PDE4, cuyos procedimientos comprenden la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

40 Los usos o los procedimientos que se han mencionado anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I) sólo o combinado con otros principios activos entre los que se han indicado anteriormente.

Las enfermedades que se han mencionado anteriormente en las que están implicadas la actividad de los receptores de la PDE4 y la inhibición de los receptores de la PDE4, comprenden las enfermedades de las vías respiratorias, caracterizadas por la obstrucción de las vías respiratorias tales como asma y EPOC.

Además, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para la inhibición in vitro de la PDE4.

5 La presente invención también se refiere a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola dosis o de dosis múltiples, un inhalador de dosis medida o un nebulizador de bruma suave que comprende un compuesto de fórmula (I).

La presente invención también se refiere a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I), solos o en combinación con un ingrediente farmacéutico adicional, en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola dosis o dosis múltiples, un inhalador de dosis medida o un nebulizador de bruma suave.

10 Definiciones

El término "átomos de halógeno" como se usa en el presente documento incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁-C_x lineal o ramificado" en el que x es un número entero mayor que 1, tal como alquilo C₁-C₆ ó C₁-C₄, se refiere a los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada en los que el número de átomos de carbono está en el intervalo de 1 a x (por ejemplo, de 1 a 6 ó de 1 a 4). Los ejemplos de grupos alquilo pueden incluir de este modo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Opcionalmente en dichos grupos uno o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno, preferentemente cloro o flúor.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a grupos hidrocarburo no aromático cíclico que contienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Sus ejemplos pueden incluir de este modo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

A menos que se proporcione de otro modo, cuando se hace referencia a compuestos quirales, en el presente documento un grado de pureza "básicamente puro" se refiere a al menos mayor que aproximadamente un 97% quiralmente puro, preferentemente mayor que un 99% y más preferentemente mayor que un 99,9%.

25 Figura

La figura muestra de existencia de una acción sinérgica para una realización preferente de la presente invención.

OA = ovoalbúmina

30 C1 = éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico

CARM = carmoterol

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4).

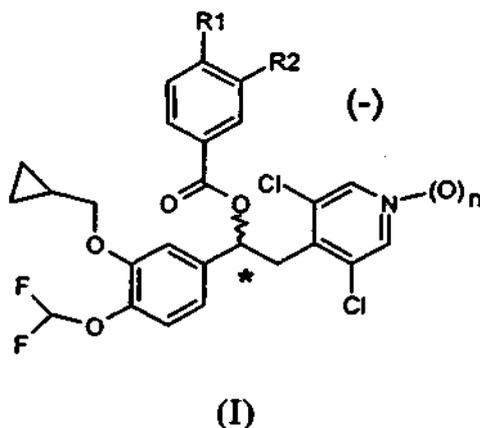
35 Dichos compuestos inhiben la conversión de los nucleótidos cíclicos, en particular de la adenosina monofosfato cíclica (cAMP), en sus formas 5'-nucleótido inactivas.

40 En las vías respiratorias, las respuestas fisiológicas a los niveles intracelulares elevados de nucleótidos cíclicos, en particular de cAMP, conducen a la inhibición de la actividad de las células inmunes y pro-inflamatorias tales como mastocitos, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos, dando como resultado una disminución de la liberación de los mediadores inflamatorios que incluyen citoquinas tales como IL-1, IL-3 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). También conduce a una relajación del músculo liso de la vía respiratoria y a una disminución del edema.

45 El sitio catalítico de la PDE4 se ha identificado previamente: comprende principalmente una región hidrofóbica en la que están presentes dos sub-bolsillos, por ejemplo S₀ y S₁, y una región hidrofílica que contiene los iones metálicos Zn²⁺ y Mg²⁺, que a su vez comprende el sub-bolsillo S₂ que se propagaba alrededor de los iones metálicos y de un sub-bolsillo S₃ que se bifurca aproximadamente 90° desde el centro del bolsillo hidrofóbico. La mayoría de los compuestos conocidos se proporcionan con un resto capaz de interactuar con los sub-bolsillos S₀ y S₁ de la región hidrofóbica tal como un grupo catecol sustituido y con otro resto capaz de interactuar de forma indirecta con los iones metálicos del sub-bolsillo S₂, por ejemplo un heterociclo tal como piridina o pirrolidona.

50 La presente invención se refiere a los compuestos que pueden mantener las interacciones con los sub-bolsillos S₀ y S₁ por medio del resto catecol sustituido y de la interacción con la región de los iones metálicos por medio del anillo de piridina al igual que otros inhibidores conocidos de la PDE4, pero diferenciándose de ellos por la presencia de un grupo sulfonilamino-ácido benzoico, que les permita establecer una interacción adicional con el sub-bolsillo S₃.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, que incluyen las sales inorgánicas y orgánicas, los hidratos, los solvatos o los complejos de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.



5 Los grupos preferentes de los compuestos de fórmula (I) son aquéllos en la que:

- R1 es HNSO₂R4, R2 es OR3 y n es 0;
- R1 es HNSO₂R4, R2 es OR3 y n es 1;
- R1 es HNSO₂R4, en el que R4 es metilo, R2 es OR3, en el que R3 es ciclopropilmetilo y n es 0;
- R1 es HNSO₂R4, en el que R4 es metilo, R2 es OR3, en el que R3 es ciclopropilmetilo y n es 1;
- 10 - R1 es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, R2 es HNSO₂R4 y n es 0;
- R1 es metilo, R2 es HNSO₂R4, en el que R4 es metilo y n es 0;
- R1 es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, R2 es HNSO₂R4 y n es 1;
- R1 es metilo, R2 es HNSO₂R4, en el que R4 es metilo y n es 1;
- R2 alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, R1 es HNSO₂R4 y n es 0;
- 15 - R2 es metilo, R1 es HNSO₂R4, en el que R4 es metilo y n es 0;
- R2 alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, R1 es HNSO₂R4 y n es 1;
- R2 es metilo, R1 es HNSO₂R4, en el que R4 es metilo y n es 1;
- R1 es OR3, R2 es HNSO₂R4 y n es 0;
- R1 es OR3, R2 es HNSO₂R4 y n es 1;
- 20 - R1 es OR3 en el que R3 es ciclopropilmetilo, R2 es HNSO₂R4 y R4 es metilo y n es 1;
- R1 es OR3, R2 es HNSO₂R4 y n es 1;
- tanto R1 como R2 son HNSO₂R4 y n es 0;
- tanto R1 como R2 son HNSO₂R4, en el que R4 es metilo y n es 0;
- tanto R1 como R2 son HNSO₂R4 y n es 1;
- 25 - tanto R1 como R2 son HNSO₂R4, en el que R4 es metilo y n es 1.

Será evidente para los expertos en la materia que los compuestos de fórmula general (I) contienen al menos un centro asimétrico, representado en este momento por el átomo de carbono con un asterisco a continuación, y que por lo tanto existen como estereoisómeros ópticos.

30 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) que son enantiómeros (-) con la configuración (S) en el átomo de carbono representado con un asterisco a continuación.

La presente invención también se refiere a los compuestos intermedios de fórmula (II) en la que el átomo de carbono representado con un asterisco a continuación muestra una configuración (S).

35 Los compuestos de fórmula (I) muestran una actividad inhibitora in vitro hacia la enzima PDE4 en el intervalo de nM y están dotados con una notable actividad en los pulmones después de la administración intra-traqueal en un modelo animal de EPOC.

También pueden presentar niveles pulmonares prolongados en los pulmones, siendo indetectable en el plasma, que es un índice de una acción sistémica breve.

De acuerdo con las realizaciones preferentes, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) que se indican a continuación:

Compuesto	Nombre químico
C1	Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C2	Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C3	Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-4-ciclopropilmetoxi-3-metanosulfonilamino-benzoico
C4	Éster de 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3,4-bis-metanosulfonilamino-benzoico
C5	Éster de 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-metanosulfonilamino-4-metil-benzoico
C6	Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-4-metanosulfonilamino-3-metil-benzoico

Los compuestos anteriores se han identificado de forma conveniente como enantiómeros (-) que, sin embargo, tienen configuración (S) en el átomo de carbono marcado con un asterisco. Como tal, estos mismos compuestos también se pueden identificar de acuerdo con la tabla siguiente:

Compuesto	Nombre químico
C1	Éster de 1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C2	Éster de 1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C3	Éster de 1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido 4-ciclopropilmetoxi-3-metanosulfonilamino-benzoico
C4	Éster de 1-(S)-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido 3,4-bis-metanosulfonilamino-benzoico
C5	Éster de 1-(S)-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido 3-metanosulfonilamino-4-metil-benzoico
C6	Éster de 1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzoico

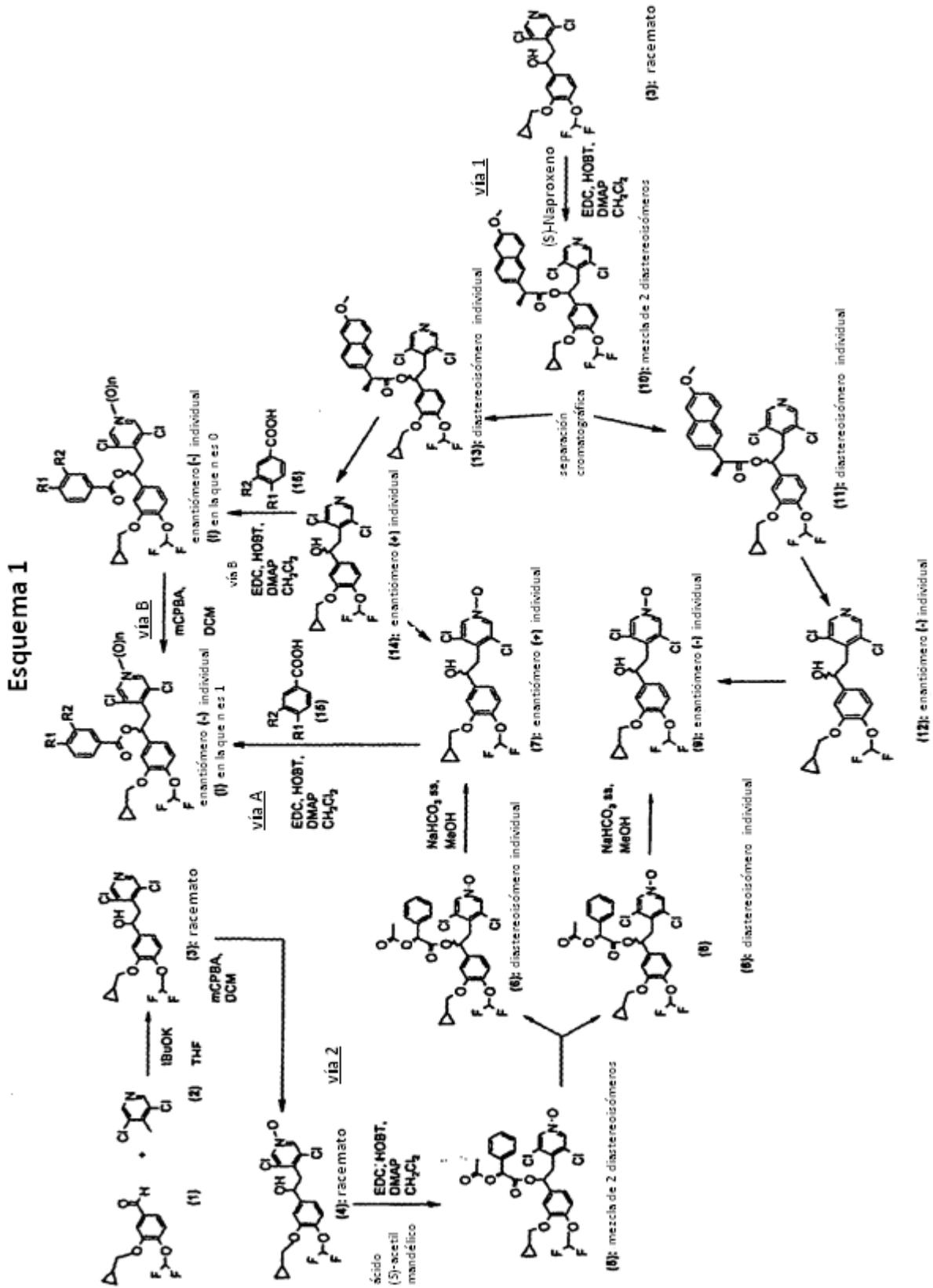
5 De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se caracterizan por la mayor selectividad hacia LPDE4 que la que tienen hacia HPDE4, como se ha obtenido mediante la determinación de sus valores de CI_{50} .

10 En el caso de LPDE4, la CI_{50} es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición de un 50% de la desaparición de cAMP, evaluada como se ha descrito en Cortijo J y col. Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568. Por el contrario en el caso de HPDE4, la CI_{50} es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición de un 50% de la unión de rolipram [H^3], evaluada como se ha descrito en Duplantier AJ y col. L J Med Chem 1996; 39: 120-125.

Preferentemente, la relación de la CI_{50} de HPDE4/LPDE4 para los compuestos de la presente invención es mayor que 5, más preferentemente mayor que 10, incluso más preferentemente mayor que 20 y más preferentemente mayor que 100.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma convencional de acuerdo con procedimientos conocidos. Algunos de los procedimientos que se pueden usar se describen a continuación y se indican en el

Esquema 1.



Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I)

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo las vías sintéticas que se han descrito en el Esquema 1.

5 El alcohol racémico (3) se puede preparar por reacción del aldehído (1) con metildicloropiridina (2).

Vía 1 - El alcohol racémico (3) se puede separar en los enantiómeros (-) (12) y (+) (14) mediante procedimientos conocidos, tales como por reacción de la mezcla racémica con un auxiliar quiral adecuado obteniendo de este modo una mezcla de diastereoisómeros. Dichos diastereoisómeros se puede separar por cristalización o por cromatografía o por medio de enzimas de acuerdo con procedimientos conocidos. Posteriormente, el auxiliar quiral se puede retirar de los diastereoisómeros para dar el alcohol quiral deseado en forma de un enantiómero individual. Como alternativa, la mezcla racémica de alcohol se puede resolver por medio de cromatografía con una fase estacionaria quiral, de acuerdo con procedimientos conocidos (Ref: "Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods" F. Toda, Springer-Verlag 2004; "Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, CRC Press, 1993).

10

15 En particular, el alcohol racémico (3) se puede condensar con un ácido quiral tal como (S)-naproxeno y la mezcla diastereomérica obtenida (10) se puede separar en los dos diastereoisómeros individuales (11) y (13) por cromatografía. Después de la escisión de los ésteres diastereoméricos individuales por hidrólisis en un disolvente acuoso o por alcoholólisis en un disolvente alcohólico, usando condiciones ácidas o básicas, se pueden obtener los productos intermedios alcohólicos puros enantioméricos (-) (12) y (+) (14).

20 Vía 2 - El racemato (4), obtenido por oxidación del racemato (3) llevada a cabo de acuerdo con los procedimientos convencionales, se puede hacer reaccionar con un ácido quiral tal como ácido (S)-acetilmandélico obteniendo de este modo una mezcla de dos diastereoisómeros (5). Por trituración con éter dietílico y cristalización en un disolvente tal como isopropanol, etanol o metanol, o por separación cromatográfica, se pueden obtener los ésteres diastereoméricos individuales (6) y (8).

25 Después de la escisión de los ésteres diastereoméricos individuales por hidrólisis en un disolvente acuoso o por alcoholólisis en un disolvente alcohólico, usando condiciones ácidas o básicas, se pueden obtener los productos intermedios alcohólicos puros enantioméricos.

Los compuestos de fórmula general (I) en la que n es 0 se pueden preparar por reacción del alcohol enantiomérico apropiado (+) (14) con ácido benzoico (15) en presencia de una base fuerte adecuada tal como diisopropilamida de litio (LDA), NaH o dimetilaminopiridina (DMAP) y en presencia de un agente de condensación tal como hidrocloreuro de 1-Etil-3-[3-dimetilaminopropil] carbodiimida (EDC) o N-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente tal como diclorometano. Se pueden usar otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloroformo, dioxano o cualquier otro disolvente aprótico conocido por los expertos en la materia. En una realización particular, la reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de disolventes.

30

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 se pueden preparar por oxidación de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que n es 0 por medio de un agente de oxidación tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno en disolventes tales como cloroformo, diclorometano o ácido acético (vía B).

40 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 también se pueden preparar oxidando primero los enantiómeros (+) del alcohol (14), por medio de las condiciones operativas que se ha mencionado anteriormente, obteniendo de este modo los enantiómeros (+) del alcohol (7). La reacción posterior entre el enantiómero del alcohol dado con un ácido benzoico de fórmula (15), proporciona de este modo los compuestos que se ha mencionado anteriormente de fórmula (I) en la que n es 0 (vía A).

45 La separación de los enantiómeros (+) (7) y (-) (9) a partir del alcohol racémico (4), obtenido a su vez por oxidación del alcohol racémico (3), se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos, como se ha descrito anteriormente para la separación de los enantiómeros del alcohol racémico (3).

El experto en la materia debería tener en cuenta que las variaciones opcionales de las etapas sintéticas que se han indicado en el esquema 1 también se pueden aplicar a la preparación de los compuestos de la presente invención.

50 Nos referimos, en particular, al orden de las reacciones que se pueden llevar a cabo con el fin de obtener los compuestos o los productos intermedios deseados de los mismos, así como a la elección de las condiciones operativas que se están adaptando, que incluyen disolventes, agentes de oxidación opcionales, agentes de condensación, y similares.

Como un ejemplo, en el caso de que estén presentes sustituyentes químicamente reactivos en cualquiera de los materiales de partida o productos intermedios de los mismos, que podrían dar lugar a reacciones secundarias no

deseadas, se puede llevar a cabo la protección adecuada de los mismos sustituyentes antes de que se produzca la reacción.

Por analogía, la desprotección posterior se puede llevar a cabo después, para obtener de nuevo el sustituyente o grupo anterior químicamente reactivo en la forma libre.

- 5 La protección y la desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry" 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) y "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

10 De acuerdo con el presente procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención, y las variantes del mismo, los materiales de partida de fórmulas (1) y (2) así como cualquier reactivo adicional [(por ejemplo, de fórmula (15)], auxiliar de quiralidad, disolvente o agente que se esté empleando se conocen o se pueden preparar rápidamente de acuerdo con los procedimientos conocidos.

La presente invención también proporciona las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los que se han descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., Estados Unidos de América.

- 15 Los ejemplos incluyen diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y geles de liberación con el tiempo también son ventajosos para la administración de los compuestos de la presente invención.

20 La administración de los compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, por vía nasal, por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraesternal y por infusión, por inhalación, por vía rectal, por vía vaginal, por vía tópica, por vía local, por vía transdérmica, y por administración ocular. Se pueden usar diversas formas sólidas de dosificación oral para la administración de los compuestos de la presente invención que incluye dichas formas sólidas en forma de comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas, comprimidos encapsulados, 25 gránulos, pastillas para chupar y polvos a granel.

También se pueden usar diversas formas líquidas de dosificación oral para la administración de los compuestos de la presente invención, que incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados tales como agua y excipientes conocidos adecuados tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como 30 agentes para la emulsión y/o la suspensión de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones conocidas.

Los supositorios para la administración rectal de dichos compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

- 35 Las formulaciones para la administración vaginal se pueden presentar en forma de crema, gel, pasta, espuma, o fórmula de pulverización que contienen, además del principio activo, vehículos convencionales.

40 Para la administración tópica, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de cremas, pomadas, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, pulverizaciones, y gotas adecuadas para la administración en la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede incluir la administración transdérmica, por ejemplo por medio de parches transdérmicos.

Para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, los compuestos de la presente invención se administran preferentemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosificación medida que contienen propulsores o formulaciones inhalables sin propulsores.

- 45 Para la administración en forma de un polvo seco, se pueden utilizar los inhaladores conocidos de dosis única o de dosis múltiples. En ese caso, el polvo se puede rellenar en cápsulas, cartuchos o envases de tipo blíster de gelatina, plástico u otros o en un depósito.

50 Un diluyente o un vehículo, por lo general químicamente inerte a los compuestos de la presente invención, por ejemplo lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para la mejora de la fracción respirable se puede añadir a los compuestos en polvo de la presente invención.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor tal como hidrofluoroalcanos pueden contener a los compuestos de la presente invención en solución o en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por propulsores también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones inhalables sin propulsores que comprenden a los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de soluciones o de suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y se pueden administrar mediante nebulizadores conocidos de chorro o ultrasónicos o mediante nebulizadores de bruma suave tal como Respimat®.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el agente activo único o en combinación con uno u otros principios activos farmacéuticos más incluyendo los usados actualmente en el tratamiento de los trastornos respiratorios, por ejemplo agonistas β_2 , corticosteroides y antagonistas de M3.

- 10 Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención pueden depender de una diversidad de factores que incluyen la enfermedad a tratar en particular, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto usado en particular, la eficacia, el perfil toxicológico, y el perfil farmacocinético del compuesto.

De forma ventajosa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por ejemplo, con una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

- 15 Cuando se administran por la vía de inhalación, la dosificación de los compuestos de fórmula (I) está comprendida de forma ventajosa entre 0,01 y 20 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 10 mg/día.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) solos o combinados con otros principios activos se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad respiratoria obstructiva tal como asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 20 Sin embargo los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que esté implicada la actividad de los receptores de PDE4 y se desee la inhibición de la actividad del receptor de PDE4, o un estado de enfermedad que está mediado por la actividad de PDE4 (por ejemplo un estado de enfermedad en el que PDE4 se sobreexpresa o se hiperactiva). Los ejemplos de tales enfermedades incluyen: estados de enfermedad alérgica tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, shock séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperusión del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis crónica, shock endotóxico, fibrosis quística, reestenosis arterial, aterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, picazón en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias foliculares y de área amplia, acné endógeno y exógeno, acné rosácea, enfermedad de Behcet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes y similares.

También se incluyen los trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia de sistemas múltiples (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, depresión, apoplejía, y lesión de la médula espinal.

- 35 La presente invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de 1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (3)

Una solución de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzaldehído (5,00 g) y 3,5-dicloro-4-metilpiridina (2,57 g) en 50 ml de THF seco se enfrió a -30 °C.

- 40 Se añadió t-butoxido potásico sólido (tBuOK, 1,96 g) en porciones manteniendo la temperatura entre -30 °C y -20 °C, obteniendo de este modo una solución de color rojo oscuro. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a -30 °C durante 1 h. Después se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), manteniendo la temperatura entre -5 °C y -10 °C. El color de la mezcla de reacción se volvió amarillo.

- 45 La mezcla después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se trató con 30 ml de una mezcla de éter de petróleo/ EtOAc = 8/2; el precipitado se filtró y se secó, obteniendo 4,83 g del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS/ESI⁺ 404-406 [MH]⁺.

Ejemplo 2

Preparación de 1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (4)

- 50 El compuesto (3) (13,0 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (250 ml), después se añadió ácido m-cloro perbenzoico (16,5 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió Na₂S₂O₃ (25,4 g) y la mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 1 hora. El residuo sólido se retiró por filtración, la solución se lavó con NaOH 1 N (3 x 100 ml), después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación para dar 10,3

g del producto deseado (4) en forma de un sólido de color blanco que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

Ejemplo 3

5 Preparación del éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido acetoxi-fenil-acético (5, mezcla de diastereoisómeros)

El compuesto (4) (19,95 g), ácido (S)-acetilmandélico (9,22 g), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-dimetilamino propil]carbodiimida (18 g) y 4-dimetilaminopiridina (2,89 g) se disolvieron, en atmósfera de N₂, en CH₂Cl₂ seco (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (5) como mezcla de dos diastereoisómeros (32 g); la separación de los dos diastereoisómeros se describe en los Ejemplos 4 y 6.

Ejemplo 4

15 Preparación del éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (+)-acetoxi-fenil-acético (6)

La mezcla diastereomérica en bruto (5) (32 g) se trituró con Et₂O (100 ml), se sonicó y se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces para obtener una mezcla sólida enriquecida con el diastereoisómero (6). Este sólido se cristalizó en iPrOH (80 ml) y se filtró para dar 9,65 g del compuesto (6) con una pureza diastereomérica > 95%. La pureza diastereomérica se determinó por análisis por HPLC y por HPLC analítica quiral llevados a cabo en una columna Chiracel OD (elución isocrática con hexano:isopropanol a 40:60, flujo 0,45 ml/min, tiempo de retención = 27,2 min).

MS/ESI⁺ 596, 598 [MH]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,57 (s, 2 H), 7,27 - 7,44 (m, 5 H), 6,91 - 7,18 (m, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,71 - 6,79 (m, 2 H), 5,95 (dd, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,60 (dd, 1 H), 3,41 (dd, 1 H), 3,23 (dd, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,07 - 1,31 (m, 1 H), 0,48 - 0,72 (m, 2 H), 0,21 - 0,44 (m, 2 H)

[α]_D = +14° (c = 0,54, MeOH)

Ejemplo 5

Preparación de (+)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (7)

El compuesto (6) (6,42 g) se suspendió en metanol (350 ml) y después se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (175 ml). La suspensión de color blanco se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (700 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (300 ml); la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido en bruto de color blanco obtenido se trituró con Et₂O (2 x 100 ml) y se filtró para dar 3,88 g del compuesto (7) con una pureza enantiomérica > 99%. La pureza enantiomérica se determinó por HPLC analítica quiral llevada a cabo en una columna Chiracel OD (elución isocrática con hexano:isopropanol a 30:70, flujo 0,35 ml/min, tiempo de retención = 22,3 min).

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,51 (s, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 4,84 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 1,03 - 1,35 (m, 1 H), 0,46 - 0,67 (m, 2 H), 0,24 - 0,46 (m, 2 H)

[α]_D = +68° (c = 0,5, MeOH)

Ejemplo 6

Preparación del éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (+)-acetoxi-fenil-acético (8)

La mezcla diastereomérica en bruto (5) se trituró con Et₂O (100 ml), se sonicó y se filtró. El procedimiento se repitió cuatro veces, y los filtrados se recogieron y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla sólida enriquecida con el diastereoisómero (8) que se cristalizó en iPrOH (100 ml) para dar 6,4 g del compuesto (8) en forma de un sólido de color blanco con una pureza diastereomérica > 99%. La pureza diastereomérica se determinó por análisis por HPLC y por HPLC analítica quiral llevada a cabo en una columna Chiracel OD (elución isocrática con hexano:isopropanol a 40:60, flujo 0,45 ml/min, tiempo de retención = 21,6 min).

MS/ESI⁺ 596, 598 [MH]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,27 (s, 2 H), 7,27 - 7,45 (m, 5 H), 7,20 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 5,97 (dd, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,33 (dd, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 1 H), 0,50 - 0,71 (m, 2 H), 0,21 - 0,47 (m, 2 H)

[α]_D = +26° (c = 0,55, MeOH)

Ejemplo 7**Preparación de (-)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (9)**

El compuesto (8) (1,18 g) se suspendió en metanol (50 ml) y después se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml). La suspensión de color blanco se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (700 ml) y después se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (300 ml) y las fases se separan. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido en bruto de color blanco obtenido se trituró dos veces con Et₂O (50 ml) y una vez con CH₂Cl₂ (20 ml), después se filtró para dar 0,74 g del compuesto (7) con una pureza enantiomérica > 99%. La pureza enantiomérica se determinó por HPLC analítica quiral llevada a cabo en una columna Chiracel OD (elución isocrática con hexano:isopropanol a 30:70, flujo 0,35 ml/min, tiempo de retención = 24,0 min).

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,51 (s, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 4,84 (dt, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 1,08 - 1,32 (m, 1 H), 0,47 - 0,66 (m, 2 H), 0,26 - 0,45 (m, 2 H)

[α]_D = -61° (c = 0,5, MeOH)

Ejemplo 8**Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico (10, mezcla de los diastereoisómeros 11 y 13)**

El compuesto (3) (12,0 g) se disolvió en DMF (100 ml) y después se añadieron ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico (7,5 g), 4-dimetilaminopiridina (3,6 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (5,7 g). Después de agitar a ta durante 4 horas, se añade agua (1000 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 2), las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para producir 17,0 g de un aceite que se cristaliza en EtOH obteniendo de este modo 11,5 g del compuesto del título como una mezcla de los diastereoisómeros (11) y (13).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,43 y 8,60 (2s, 1H cada uno, 2H), 7,51-7,68 (m, 3H), 7,10-7,23 (m, 3H), 6,85-6,97 (m, 2H), 6,51-6,68 (m, 1H), 6,22-6,97 (t, 1H, CHF₂), 6,00-6,13 (m, 1H), 3,93-3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,07-3,57 (m, 3H), 1,42-1,45 (d, 3H, CH₃), 0,94-1,25 (m, 1H), 0,51-0,67 (m, 2H), 0,12-0,36 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺

Ejemplo 9**Éster de 1-(3-ciclopropil metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido (+)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico (segundo diastereoisómero eluido) (13)**

El compuesto se aisló a partir de la mezcla diastereomérica del ejemplo 8 mediante separación por HPLC usando una columna Daisogel de 10 μm, columna de 50 x 300 mm; eluyente: n-hexano/metil-*terc*-butil-éter/alcohol isopropílico: 90/9,9/0,1; flujo: 80 ml/min.; carga: 300 mg por inyección; tiempo de elución: de 11 a 20 min. Las fracciones recogidas se evaporaron y el residuo se cristalizó en n-hexano/alcohol isopropílico.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,60 (s, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,58-7,59 (m, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,12-7,24 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,73-6,78 (dd, 1H), 6,67-6,68 (d, 1H), 6,60-7,35 (t, 1H, CHF₂), 5,99-6,06 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,32-3,41 (dd, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 1,33-1,37 (d, 3H, CH₃), 0,96-1,03 (m, 1H), 0,43-0,52 (m, 2H), 0,13-0,21 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺

[α]_D = +52,8° (c = 0,5, MeOH)

Ejemplo 10**Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido (+)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propiónico (primer diastereoisómero eluido) (11)**

El compuesto se aisló a partir de la mezcla diastereomérica del ejemplo 8 mediante separación por HPLC usando una columna Daisogel de 10 μm, columna de 50 x 300 mm; eluyente: n-hexano/metil-*terc*-butil-éter/alcohol isopropílico: 90/9,9/0,1; flujo: 80 ml/min.; carga: 300 mg por inyección; tiempo de elución: de 7 a 10 min. Las fracciones recogidas se evaporaron y el residuo se cristalizó en n-hexano/alcohol isopropílico.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,27 (s, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,28-7,29 (d, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H), 6,68-7,42 (t, 1H, CHF₂), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,00-6,07 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 4H), 3,71-3,84 (m, 2H), 3,39-3,51 (dd, 1H), 3,16-3,25 (dd, 1H), 1,33-1,37 (d, 3H, CH₃), 1,08-1,23 (m, 1H), 0,50-0,59 (m, 2H), 0,34-0,26 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺

[α]_D = +45° (c = 0,5, MeOH)

Ejemplo 11

(+)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (14)

A una suspensión del éster de 1-(3-ciclopropil metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido (+)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (13) (14,0 g) en metanol (110 ml), se añadió terc-butóxido potásico (5,1 g). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas, obteniendo una solución transparente. Se añadió agua

5 lentamente con agitación hasta una incipiente precipitación (solución turbia). Después de agitar durante 60 min. adicionales el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en cloroformo (100 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se cristalizó en cloroformo/ hexano = 1/2,5 para obtener 8,1 g de sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm δ 8,45 (s, 2H), 7,19-7,08 (d, 1H), 7,06-7,00 (d, 1H), 6,95-6,85 (dd, 1H), 6,99-6,24 (t, 1H, CHF₂), 5,18-5,00 (m, 1H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,54-3,35 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 1H), 2,04-1,94 (d, 1H, OH), 1,40-1,14 (m, 1H), 0,75-0,53 (m, 2H), 0,50-0,29 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 404, 406 [MH]⁺.

[α]_D = +9,35° (c = 1, CHCl₃).

Ejemplo 12**15 (-)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (12)**

Comenzando a partir del diastereoisómero (11), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, se obtuvo el alcohol (12).

MS/ESI⁺ 404, 406 [MH]⁺.

[α]_D = -9,15° (c = 1, CHCl₃).

20 Ejemplo 13**Preparación del alcohol (7) por oxidación del alcohol (14)**

El compuesto (14) (3,0 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadió ácido m-cloro perbenzoico al 70% (5,4 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió Na₂S₂O₃ sólido (5 g) y la mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 30 min. El residuo sólido se retiró por filtración; la solución orgánica se diluyó con 100 ml adicionales de CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se trituró en EtOAc (20 ml) para dar 1,9 g del producto deseado 7 en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,14 (s, 2H), 7,18-7,09 (d, 1H), 7,07-7,02 (d, 1H), 6,92-6,83 (dd, 1H), 7,01-6,22 (t, 1H, CHF₂), 5,10-4,96 (m, 1H), 3,96-3,84 (d, 2H), 3,45-3,29 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 1H), 3,24-3,17 (d, 1H, OH), 1,41-1,67 (m, 1H), 0,75-0,53 (m, 2H), 0,50-0,29 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 420, 422 [MH]⁺.

[α]_D = +65,0° (c = 0,5, MeOH)

Ejemplo 14**35 Preparación del alcohol (9) por oxidación del alcohol (12)**

El alcohol (9) se puede obtener siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 13, usando el alcohol (12) en lugar del alcohol (14) como material de partida.

MS/ESI⁺ 420, 422 [MH]⁺.

[α]_D = -60,6° (c = 0,5, MeOH)

40 Ejemplo 15**Preparación del éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (C1)**

Etapas 1: Éster de 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino benzoico

45 Se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-dimetilamino propil]carbodiimida (2,85 g) a una solución del alcohol (14) (2,0 g), 4-dimetilaminopiridina (0,3 g), ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico (2,0 g) en CH₂Cl₂ seco (180 ml) a t.a. en atmósfera de nitrógeno.

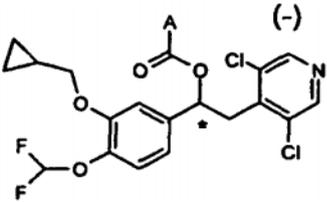
50 Después de agitar a t.a. durante una noche, la mezcla se lavó con HCl acuoso al 5% (2 x 100 ml); la fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en gradiente de elución (hexano/EtOAc de 10/1 a 6/4) para producir 1,4 g del compuesto del título.

Etapa 2: Preparación de C1

5 Se disolvió éster de 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metanosulfonyl)-amino-benzoico (1,4 g) en CH₂Cl₂ (140 ml). Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 horas. La mezcla de reacción después se evaporó a sequedad y el residuo se trituró en iPrOH (50 ml) y posteriormente en EtOH (50 ml) seguido de Et₂O (70 ml) para producir 0,880 g del compuesto (C1).

La caracterización analítica de C 1 se indica en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	A	Análisis
C1		MS/ESI ⁺ 671, 673 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9,13 (s a, 1 H) 8,60 (s, 2 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,06 (t, 1 H) 6,78 - 7,33 (m, 3 H) 6,20 - 6,30 (m, 1 H) 3,87 - 3,98 (m, 4 H) 3,63 -3,78 (m, 1 H) 3,38 - 3,50 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 1,09 - 1,40 (m, 2 H) 0,48 -0,67 (m, 4 H) 0,28 - 0,44 (m, 4 H) [α] _D = -22° (c = 0,4, MeOH)

De forma análoga, se pueden preparar los siguientes compuestos:

- 10 • Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etilo del ácido (-)-4-ciclopropilmetoxi-3-metanosulfonylamino-benzoico,
- Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3,4-bis-metanosulfonylamino-benzoico,
- 15 • Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-metanosulfonylamino-4-metil-benzoico y
- Éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)-etilo del ácido (-)-4-metanosulfonylamino-3-metil-benzoico.

Ejemplo 16

20 **Preparación del éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-di-fluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonylamino-benzoico (C2)**

El compuesto (C2) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento sintético del Ejemplo 15, partiendo del alcohol intermedio (7). Como alternativa, el compuesto (C2) se puede preparar partiendo del compuesto (C1) como se describe en el siguiente Ejemplo 17.

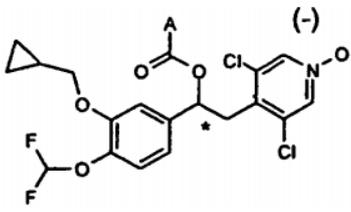
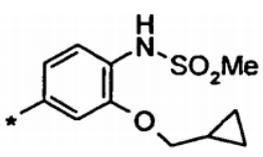
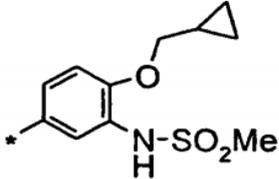
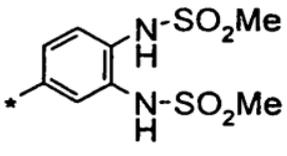
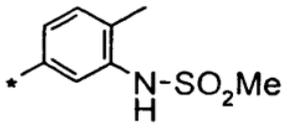
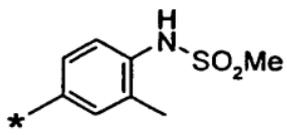
Ejemplo 17

25 **Preparación del éster de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-di-fluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonylamino-benzoico (C2) partiendo del compuesto (C1)**

30 El compuesto (C1) (0,69 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió ácido m-cloro perbenzoico al 70% (0,355 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió Na₂S₂O₃ sólido (0,244 g) y la mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 30 min. El residuo sólido se retiró por filtración; la solución orgánica se diluyó con 20 ml adicionales de CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se trituró en EtOH (20 ml) para dar 0,710 g del compuesto deseado (C2) en forma de un sólido de color blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo la misma vía usando los reactivos adecuados:

Tabla 2

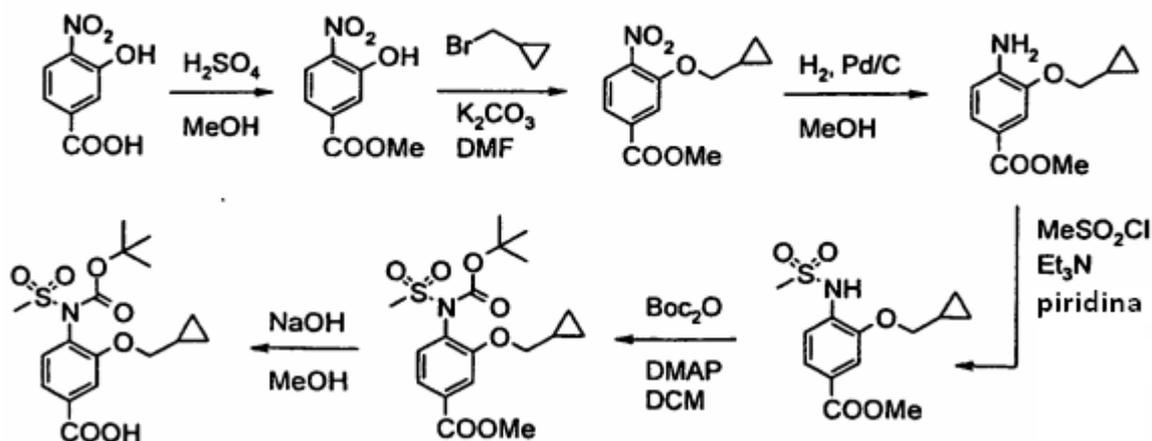
Compuesto	A	Análisis
		
C2		MS/ESI ⁺ 687, 689 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9,14 (s, 1 H), 8,56 (s, 2 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 2 H), 7,07 (dd, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 6,18 (dd, 1 H), 3,84 - 4,04 (m, 4 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 1,25 - 1,43 (m, 1 H), 1,13 - 1,26 (m, 1 H), 0,49 - 0,67 (m, 4 H), 0,27 - 0,47 (m, 4 H) [α] _D = -47° (c = 0,4, MeOH)
C3		RMN ¹ H (200 MHz, CD ₃ OD-d ₄ calibrado a 3,31 ppm) δ ppm 8,42 (s, 2 H), 8,13 (d, J = 2,44 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,79, 2,44 Hz, 1 H), 7,12 - 6,37 (t, 1H, CHF ₂), 7,00 - 7,24 (m, 4 H), 6,26 - 6,40 (m, 1 H), 3,97 (dd, J = 14,89, 7,08 Hz, 4 H), 3,75 (dd, J = 13,92, 9,52 Hz, 1 H), 3,45 (dd, J = 14,16, 4,39 Hz, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,17 - 1,45 (m, 2 H), 0,54 - 0,75 (m, 4 H), 0,29 - 0,47 (m, 4 H) [α] _D = -36 (c = 0,1, CHCl ₃)
C4		RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ calibrado a 7,26 ppm) δ ppm 8,23 (s, 2 H), 7,85 - 8,01 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,00 - 6,25 (t, 1H, CHF ₂), 6,97 - 7,11 (m, 2 H), 6,21 - 6,32 (m, 1 H), 3,91 (d, J = 6,84 Hz, 2 H), 3,72 (dd, J = 13,67, 10,74 Hz, 1 H), 3,32 (dd, J = 13,92, 3,66 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 17,58 Hz, 6 H), 1,16 - 1,35 (m, 1 H), 0,55 - 0,74 (m, 2 H), 0,30 - 0,45 (m, 2 H) [α] _D = -27° (c = 0,1, CHCl ₃)
C5		RMN ¹ H (200 MHz, DMSO-d ₆ calibrado a 2,50 ppm) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 7,91 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,43 - 6,69 (t, 1H, CHF ₂), 7,40 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 4,39 Hz, 2 H), 7,00 - 7,12 (m, 1 H), 6,21 (dd, J = 9,52, 4,15 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 6,84 Hz, 2 H), 3,63 - 3,55 (m, 1 H), 3,37 (d, J = 4,39 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,11 - 1,28 (m, 1 H), 0,48 - 0,65 (m, 2 H), 0,26 - 0,41 (m, 2 H) [α] _D = -38,67°
C6		RMN ¹ H (200 MHz, DMSO-d ₆ calibrado a 2,50 ppm) δ ppm 8,55 (s, 2 H), 7,93- 7,83 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,43 - 6,69 (t, 1H, CHF ₂), 7,03 - 7,27 (m, 3 H), 6,11 - 6,24 (m, 1 H), 3,93 (d, J = 6,84 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,11 - 1,29 (m, 1 H), 0,57 (m, 2 H), 0,34 (m, 2 H) [α] _D = - 58,0°

Los productos intermedios de ácido carboxílico usados en la síntesis de los compuestos finales que se han descrito están disponibles en el mercado o ya se conocen o se sintetizan de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Ejemplo 18

Síntesis del ácido 3-Ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metano-sulfonil)-amino-benzoico

Esquema 2

**Etapa 1:** Éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico

- 5 El ácido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico (10 g) se disolvió en MeOH (500 ml). Se añadió H_2SO_4 al 96% (2 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 200 ml, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación para producir 10,5 g del producto intermedio deseado.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-nitro-benzoico

- 10 El éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico (10,5 g) se disolvió en DMF seca (150 ml) en atmósfera de N_2 . Se añadieron K_2CO_3 (24,3 g), KI (2,6 g) y bromuro de ciclopropilmetilo (10,3 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 200 ml); las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación para producir 12,7 g del producto intermedio deseado.

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-amino-3-ciclopropilmetoxi-benzoico

- 15 El éster metílico del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-nitro-benzoico (12,7 g) se disolvió en MeOH (100 ml) y EtOAc (100 ml); se añadió Pd al 10%/C (1,0 g, suspendido en 20 ml de agua) y la mezcla se hidrogena en un aparato Parr (H_2 : 138 kPa) durante 5 horas. Se añadió HCl al 37% (10 ml) y la hidrogenación continuó durante 2 horas adicionales para obtener la conversión completa. El catalizador se filtró sobre una capa de celite, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación para producir 10,7 g del producto intermedio deseado.

Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico

- 25 3-(Ciclopropilmetoxi)-4-aminobenzoato de metilo (8,86 g) se disolvió en piridina (80 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,04 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el producto en bruto se trató con HCl 1 N (500 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación para producir 11,7 g del producto intermedio deseado.
MS/ESI⁺ 300 [MH]⁺

Etapa 5: Éster metílico del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico

- 30 El éster metílico del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (3,0 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml). Se añadieron dimetilaminopiridina (DMAP, 1,22 g) y Boc_2O (2,18 g) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso al 5% (2 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se trituro en Et_2O y se filtró para producir 4,0 g del producto intermedio deseado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Etapa 6: Ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico

5 El éster metílico del ácido ciclopropilmetoxi-4-(N-terc-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico (4,0 g) se disolvió en MeOH (100 ml). Se añadió NaOH 1 N (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora, después se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación para dar 3,5 g del derivado ácido deseado.
MS/ESI⁺ 386 [MH]⁺.

Leyenda

10 * RMN
s = singlete
d = duplete
t = triplete
c = cuadruplete
15 dd = duplete de dupletes
m = multiplete
a = ancho
ESI = electronebulización

Actividad farmacológica de los compuestos de la invenciónEjemplo 19**20 Determinación in vitro de la actividad inhibidora de la PDE4 en el ensayo de células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC)**

25 El ensayo, que se basa en la actividad inhibidora conocida ejercida por los inhibidores de la PDE4 sobre el factor-alfa de necrosis tumoral inducida por lipopolisacáridos (LPS) (liberación de TNF- α en las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC), se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento que se ha descrito previamente (Hatzelmann A y col. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 297: 267-279; Draheim R y col. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 308: 555-563).

Las PBMC humanas criopreservadas, (100 μ l/pocillo) se incuban en placas de 96 pocillos (10⁵ células/pocillo), durante 30 min, en presencia o en ausencia (50 microl) de los compuestos de ensayo cuyas concentraciones oscilan de 10⁻¹² M a 10⁻⁶ M. Posteriormente, se añade LPS (3 ng/ ml).

30 Después de 18 h de incubación a 37 °C en un incubador humidificado en una atmósfera de aire al 95% y de CO₂ al 5%, en medio de cultivo se recoge y se mide el TNF- α por ELISA.

35 Los resultados con respecto a los compuestos C1 a C6, expresados como la media \pm 95% de los límites de confianza de la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición de un 50% de la liberación de TNF- α inducida por LPS (CI₅₀), están comprendidos entre 0,06 y 4,4 nM. Los efectos de los compuestos ensayados se calculan como el porcentaje de inhibición de la liberación de TNF- α , suponiendo la producción de TNF- α inducida por LPS en ausencia de un compuesto inhibidor como un 100% y la producción de TNF- α basal de PBMCs en ausencia de LPS como un 0%.

Ejemplo 20

40 Evaluación de la capacidad de inhibición de la LPDE4 de baja afinidad frente a la capacidad de competir con la HPDE4 de alta afinidad.

La afinidad hacia la LPDE4 y la HPDE4 se evalúa como se ha descrito de forma previa respectivamente en Cortijo J y col. Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568 y Duplantier AJ y col. J Med Chem 1996; 39: 120-125.

La concentración del compuesto de ensayo oscila entre 10⁻¹² M y 10⁻⁵ M. Los valores de afinidad hacia la LPDE4 y la HPDE4 ensayados en los compuestos C1 a C6 están comprendidos entre 82 y 477.

45 En el caso de la LPDE4, la CI₅₀ es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición de un 50% de la desaparición de cAMP, mientras que en el caso de la HPDE4, la CI₅₀ es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición de un 50% de la unión de rolipram [H³].

Los resultados indican que los compuestos de la presente invención inhiben la LPDE4 con una afinidad subnanomolar y son considerablemente más selectivos hacia la LPDE4 frente a la HPDE4.

Ejemplo 21

Actividad sinérgica de la combinación de la dosis fijada de Carmoterol/C1 en la contracción inducida por carbacol en la traquea de cobayas.

5 Los segmentos traqueales en zig-zag se obtienen a partir de cobayas macho sensibilizados a la Ovalbúmina (OA) y se obtienen dos preparaciones de una tráquea. Cada preparación se coloca en un baño de órganos de 20 ml relleno con solución oxigenada normal de Krebs-Henseleit (O_2 al 95% y CO_2 al 5%) y se mantiene a 37 °C. Las preparaciones traqueales se conectan a transductores de fuerza isométrica en un tono de reposo de 1 g. Después de un período de equilibrio de 60 min, las preparaciones traqueales se tratan previamente durante 30 min con C1 (10^{-7} M), Carmoterol ($3 \cdot 10^{-10}$ M), la asociación C1 y Carmoterol o el vehículo, respectivamente, seguido de la administración acumulativa de OA (10^{-10} - 10^{-5} g/ml). Al final de la administración de OA se añade una concentración máxima de carbacol (10^{-5} M) para obtener la contracción máxima de cada preparación. Los efectos expresan como valores de porcentaje de la respuesta máxima inducida por carbacol (100%).

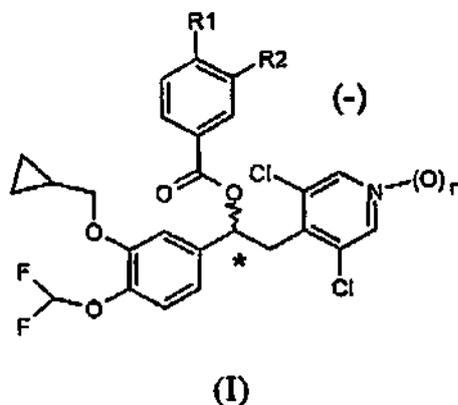
10 30 min de tratamiento previo de la preparación con C1 (10^{-7} M) provocaron una inhibición de la contracción inducida por OA de un 23%. De forma análoga la inhibición producida por Carmoterol ($3 \cdot 10^{-10}$ M) es de un 18%.

15 La combinación de C1 (10^{-7} M) y Carmoterol ($3 \cdot 10^{-10}$ M) provocó una reducción de la contracción inducida por OA de un 93%.

Este estudio muestra que tanto el carmoterol como el C1 son potentes en la antagonización de la contracción inducida por carbacol en las vías respiratorias de cobayas. Además, de acuerdo con su mecanismo molecular complementario de acción, en el marco de un agonismo-antagonismo funcional, las combinaciones fijas muestran efecto sinérgico en el control de la contracción colinérgica en la traquea de cobayas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) como enantiómero (-)



en la que:

n es 0 ó 1;

R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- OR₃ en el que R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo C₃-C₇; y
- HNSO₂R₄ en el que R₄ es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

en la que al menos uno de R1 y R2 es HNSO₂R₄, las sales inorgánicas u orgánicas, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es HNSO₂R₄, en el que R4 es metilo, R2 es OR₃, en el que R3 es ciclopropilmetilo y n es 0.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es HNSO₂R₄, en el que R4 es metilo, R2 es OR₃, en el que R3 es ciclopropilmetilo y n es 1.

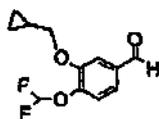
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es OR₃, R2 es HNSO₂R₄, en el que R4 es metilo y n es 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es metilo, R2 es HNSO₂R₄, en el que R4 es metilo y n es 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tanto R1 como R2 son HNSO₂R₄, en el que R4 es metilo y n es 0.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tanto R1 como R2 son HNSO₂R₄, en el que R4 es metilo y n es 1.

8. Un procedimiento de preparación de compuestos como se define en las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa de hacer reaccionar el aldehído (1)



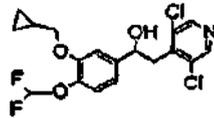
(1)

con metildicloropiridina (2)



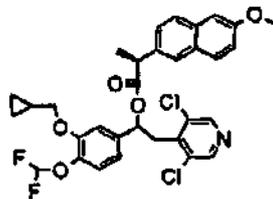
(2)

para obtener el alcohol racémico (3) que es oxidado opcionalmente al correspondiente derivado N-óxido (4)



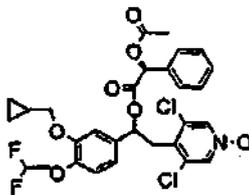
(3)

- 5 condensación de (3) ó de (4) con un ácido quiral tal como (S)-naproxeno o ácido (S)-acetilmandélico para obtener, respectivamente, una mezcla diastereomérica (10)



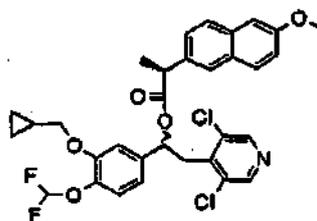
(10)

ó (5),



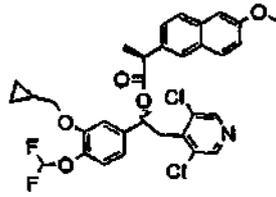
(5)

separando la mezcla diastereoisomérica (10) ó (5) en dos diastereoisómeros individuales respectivamente (11)



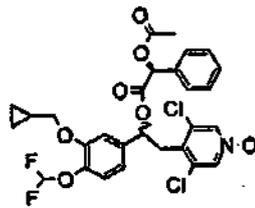
(11)

10 y (13)



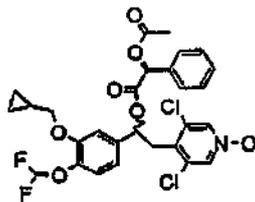
(13)

ó (6)



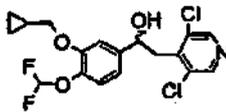
(6)

y (8)



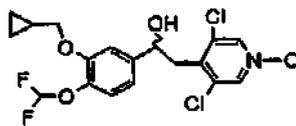
(8)

5 por cromatografía, o por cristalización, dando después de la escisión, el alcohol (+) (14)



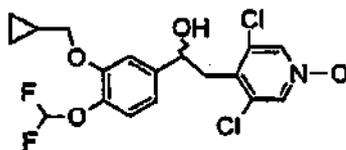
(14)

o (+) (7)



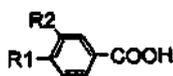
(7)

y (-) (9)



(9)

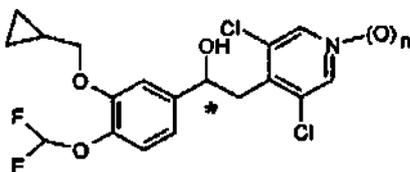
y después hacer reaccionar el compuesto (+) (14) ó (+) (7) con el ácido benzoico adecuado (15)



(15)

para dar los compuestos de fórmula general (I), en la que R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 1.

5 9. Un compuesto de fórmula general (II)



(II)

en la que n es como se define en la reivindicación 1 y el átomo de carbono representado con un asterisco a continuación muestra una configuración (S).

10 10. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 7 con un segundo componente farmacéutico activo seleccionado entre las clases de agonistas β_2 , antagonistas de M3 y corticosteroides.

11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el segundo componente activo es formoterol o carmoterol.

15 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 7, o una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 10 ó 11, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 7, en forma de un medicamento.

20 14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 7, para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias **caracterizado por** una obstrucción de las vías respiratorias tal como asma y EPOC.

15. Un dispositivo que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12.

16. Un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 12 y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis individual o de dosis múltiple, un inhalador de dosis medida o un nebulizador de bruma suave.

25 17. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la rinitis alérgica.

18. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la dermatitis atópica.

Figura

